

AUS DEM INSTITUT FÜR WASSER-, BODEN- UND
LUFTHYGIENE DES BUNDESGESUNDHEITSAMTES BERLIN
DIREKTOR: PROF. DR. K. AURAND

EMBRYOTOXISCHE WIRKUNG VON
MAGNESIUMMANGEL UND LÄRM
BEI RATTENFETEN

INAUGURAL - DISSERTATION
ZUR
ERLANGUNG DER MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE
AN DEN MEDIZINISCHEN FACHBEREICHEN
DER FREIEN UNIVERSITÄT BERLIN

VORGELEGT VON

FRIEDERIKE MOHR-NAWROTH
AUS TÜBINGEN

1983



AUS DEM INSTITUT FÜR WASSER-, BODEN- UND
LUFTHYGIENE DES BUNDESGESUNDHEITSAMTES BERLIN
DIREKTOR: PROF. DR. K. AURAND

EMBRYOTOXISCHE WIRKUNG VON
MAGNESIUMMANGEL UND LÄRM
BEI RATTENFETEN

INAUGURAL - DISSERTATION
ZUR
ERLANGUNG DER MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE
AN DEN MEDIZINISCHEN FACHBEREICHEN
DER FREIEN UNIVERSITÄT BERLIN

VORGELEGT VON
FRIEDERIKE MOHR-NAWROTH
AUS TÜBINGEN

Referent: Prof. Dr. Th. Günther

Korreferent: Frau Prof. Dr. E. Knoll-Köhler

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 2. März 1983

INHALTSVERZEICHNIS

A. EINFÜHRUNG IN DAS THEMA	4
I. Bedeutung von Magnesium	4
1) Bemerkungen zur Biochemie und Physiologie	4
2) Beziehungen zum Knochenstoffwechsel	6
3) Magnesium in der Schwangerschaft	9
4) Magnesiummangel	11
II. Bedeutung von Lärm	14
1) Physiologische und biochemische Wirkungen	14
2) Einfluß auf die Embryonalentwicklung	16
III. Arbeitshypothese	20
B. MATERIAL UND METHODEN	23
C. ERGEBNISSE	26
1) Vergleich von lärmgestreßten und nicht lärm- gestreßten Muttertieren	28
2) Resorptionsrate in Abhängigkeit vom Magnesium- gehalt des Futters	30
3) Abhängigkeit des Fetengewichtes vom Magnesium- gehalt des Futters während der Schwangerschaft	32
4) Mineralisierungsfehlerhäufigkeit in Abhängig- keit vom Magnesiumgehalt des Futters	36
5) Korrelation von Fetengewicht, Mineralisie- rungsfehlerhäufigkeit und Futter-Magnesium- Gehalt	41
6) Skelettmißbildungen	43
D. DISKUSSION	45
E. ZUSAMMENFASSUNG	52
F. LITERATURVERZEICHNIS	53

A. EINFÜHRUNG IN DAS THEMA

I. BEDEUTUNG VON MAGNESIUM

1) Bemerkungen zur Biochemie und Physiologie

Das Magnesium erlangte zunehmendes Interesse, als man seine Schlüsselstellung im Stoffwechsel der Organismen und damit seine wichtige physiologische und klinische Bedeutung für den Menschen erkannt hatte. Erst seitdem geeignete Meßverfahren wie z.B. die Atomabsorptionsspektralphotometrie zur exakten Bestimmung des Magnesiums im Serum entwickelt wurden, ist es möglich, die Diagnose eines gestörten Magnesiumstoffwechsels zu stellen.

Die biochemischen Wirkungen des Magnesiums erstrecken sich auf Membranen, Nukleinsäuren und Ribosomen, Enzyme und Substrate. Für jede intrazelluläre Energieproduktion und den Energieverbrauch ist Magnesium unerlässlich. Magnesiumionen fungieren als Aktivatoren fast aller phosphatübertragenden Enzyme. Damit ist Magnesium an nahezu allen Stoffwechselfunktionen beteiligt. Abhängig vom Magnesium ist auch die Stabilisierung der Doppelhelix der Nukleinsäuren, ferner die Bildung des Initiationskomplexes bei der Proteinsynthese, die nachfolgende Anlagerung von 50-S-Ribosomen und nach Beendigung der Synthese die Wirkung der Dissoziationsfaktoren. Somit ist Magnesium für die Synthese der Zellbausteine, d.h. also auch für die ordnungsgemäße Entwicklung eines Organismus notwendig (GONTHER, 1974).

Magnesium nimmt auch bei den Erregungsübertragungs- und Sekretionsvorgängen eine Schlüsselstellung ein, wobei die entsprechenden Funktionen zum Teil in Wechselwirkung mit Kal-

zium und anderen Elektrolyten zustande kommen. Die Wirkung ist dabei nicht allein von der absoluten Konzentration des Magnesiums im Plasma abhängig, sondern auch vom Verhältnis zu Kalzium. Lediglich bei einem Verhältnis von Magnesium zu Kalzium von 1:3 bis 1:10 wirken die beiden synergistisch, bei relativer Zunahme von einem der beiden antagonistisch (FEHLINGER und SEIDEL, 1977; NITSCHKE, 1976). Magnesium ist beteiligt an der Speicherung der Katecholamine im Nebennierenmark und bei der Freisetzung von Adrenalin, ist außerdem mit verantwortlich für den Auf- und Abbau von Azetylcholin. Ein Überschuß an Magnesium hemmt die Freisetzung von Azetylcholin und damit die Erregungsübertragung an der motorischen Endplatte. Ähnlich wie durch Curare kann sogar eine völlige Blockierung erreicht werden. Eine hohe Magnesiumkonzentration im Serum löst eine Narkose mit tiefer Bewußtlosigkeit aus. Umgekehrt bewirkt Magnesiummangel eine neuromuskuläre Übererregbarkeit, die bis zu schweren klonisch-tonischen Krampfanfällen führen kann (HOLTMEIER, 1976).

Für die Regulation des Magnesiumhaushaltes sind hormonale Faktoren von besonderer Bedeutung. So lassen sich bei Erkrankungen der Schilddrüse, der Nebenschilddrüsen und der Nebennieren deutliche Abweichungen im Magnesiumhaushalt beobachten in dem Sinne, daß die intra- und extrazelluläre Magnesiumkonzentration vermindert ist bei Hyperthyreose, primärem Hyperparathyreoidismus und Morbus Addison, erhöht dagegen bei Hypothyreose, Hypoparathyreoidismus und Morbus Cushing. Dabei zeigen intra- und extrazelluläre Magnesiumkonzentration ein jeweils gleichsinniges Verhalten (ZUMKLEY und LOSSE, 1971). Die Verteilung von Magnesium zwischen intra- und extrazellulärem Raum kann durch Parathormon und die Nebennierenrindenhormone beeinflußt werden, wobei allerdings über die Wirkungsweise noch keine Klarheit besteht (GONTHER, 1974). Dem Parathormon kommt auch insofern eine wichtige Bedeutung zu, als mehrere Untersuchungen dafür sprechen, daß es die Mobilisierung von Magnesium aus dem Skelett fördert. Gesichert ist, daß die Parathormonaktivität durch Hyper-



magnesiämie gehemmt wird, daß Magnesiummangel sie stimuliert (HEATON, 1971).

Zwischen Magnesium und Kalzium bestehen enge Beziehungen, und zwar beeinflußt Magnesium als freies Ion das Fließgleichgewicht zwischen freiem ionisiertem Kalzium und biologisch inaktivem Kalziumproteinat. Wichtig sind die Wechselwirkungen von Magnesium und Kalzium bei der neuromuskulären Übertragung und Muskelerregung. Die Kontraktilität des Myokards wird durch Magnesiumionen gemindert, durch Kalziumionen gesteigert. Im Tierversuch konnte gezeigt werden, daß unter erhöhter Kalziumgabe und gleichzeitiger Gabe von Glucocorticoiden Myokardnekrosen bis zum voll ausgebildeten Herzinfarkt auftreten können, während deren Entstehen durch gleichzeitige Gabe von Magnesiumchlorid verhindert wird (HOLTMEIER, 1968). Bei zahlreichen Funktionen hat sich Magnesium als Antagonist des Kalziums erwiesen. So ist z.B. eine kompetitive kalziumantagonistische Wirkung für die blutgerinnungshemmenden Eigenschaften des Magnesiums verantwortlich (KELLER, 1964).

2) Beziehungen zum Knochenstoffwechsel

Der menschliche Körper enthält rund 27 g Magnesium. Von diesem Gesamtbestand sind ungefähr 60 % im Skelettsystem lokalisiert, und zwar dort zu einem nur geringen Teil im Innern der Apatitkristalle, zum weitaus größeren Teil an deren Oberfläche adsorbiert. Zwischen den Magnesiumkonzentrationen im Plasma und im Skelettsystem besteht ein Gleichgewicht. Wenn die Konzentration im Plasma abfällt, kann Magnesium aus dem Knochen nachgeliefert werden. Ein Teil des Magnesiums im Skelettsystem hat also die Funktion einer Reserve, die bei Magnesiummangel wieder mobilisiert werden kann. Die Magnesiumkonzentrationen im Plasma und im Skelett fallen bei Magnesiummangel ganz rapide ab und können bei extremem Mangel auf 20 - 30 % der Normalkonzentration sinken, während die

Konzentrationen in den weichen Organen sich sehr viel weniger ändern (HEATON, 1971). Der im Knochen festliegende Anteil an Magnesium nimmt im Verhältnis zum mobilisierbaren mit steigendem Alter zu, d.h. bei jungen Tieren ist die mobilisierbare Reserve größer als bei alten. Auch findet der Austausch von Magnesium zwischen Knochen und Serum bei jungen Tieren schneller statt als bei alten (AIKAWA, 1971).

Der Mechanismus bei der Freisetzung von Magnesium aus dem Skelett ist nicht ausschließlich physikalisch-chemischer Natur, sondern er ist auch abhängig von der enzymatischen Aktivität der Knochenzellen, denn *in vitro* setzt metabolisch aktiver Knochen mehr Magnesium frei in ein magnesium-freies Medium als Knochen, dessen enzymatische Aktivität vorher zerstört wurde (MacMANUS and HEATON, 1970). Ebenso wird bei Inkubation von Knochen *in vitro* in Anwesenheit von Magnesium aus lebendem Knochen mehr Kalzium freigesetzt als aus inaktiviertem.

Aus zahlreichen Forschungsergebnissen geht hervor, daß die Verfügbarkeit von Magnesium offenbar einen wichtigen Faktor für die Kalziumhomöostase darstellt. Es wurde mehrfach herausgefunden, daß nicht nur experimentell erzeugter Magnesiummangel eine Hypokalzämie hervorruft, sondern daß auch ein natürlich in der Bevölkerung vorkommender Magnesiummangel mit Hypokalzämie einhergeht. Die Untersuchungen wurden an Kälbern (SMITH, 1961), Schafen (McALEESE and FORBES, 1959), an Hunden (BUNCE et al., 1962), Schweinen (MILLER et al., 1965), Affen (DUNN, 1971) und auch an Menschen (SHILS, 1969; PAUNIER et al., 1968) durchgeführt. Ratten bilden hier eine Ausnahme, d.h. sie entwickeln bei Magnesiummangel eine Hyperkalzämie. Allerdings tritt auch bei ihnen eine Hypokalzämie auf, sobald in ihrer Nahrung nicht nur der Gehalt an Magnesium, sondern auch der an Kalzium niedrig ist (MacMANUS and HEATON, 1969). Über die Ursachen bei der Entstehung dieser Hypokalzämie besteht noch keine einheitliche Meinung. REDDY et al. (1973) konnte zeigen, daß von den in der Diskussion stehenden Möglichkeiten eine

durch Magnesiummangel bedingte Reduktion der intestinalen Kalziumabsorption nicht in Frage kommt, daß aber andererseits bei Magnesiummangel eine reduzierte Ansprechbarkeit des Skeletts auf Parathormon oder sogar eine völlige Resistenz besteht.

Die Beteiligung von Magnesium am Knochenmetabolismus wird verdeutlicht durch folgende Ergebnisse, die mehrere Autoren übereinstimmend entweder anhand von Untersuchungen mit ^{28}Mg Magnesium und ^{45}Ca Kalzium am lebenden Tier oder in vitro durch Inkubation von Knochen herausfanden, nämlich daß Magnesium aus Knochen leichter wieder mobilisierbar ist als Kalzium (ELIEL et al., 1960), daß ferner die Gegenwart von Magnesium in Lösung die Löslichkeit von Kalziumsalzen erhöht (FORBES, 1931), und schließlich, daß Magnesium eine gesteigerte Freisetzung von Kalzium aus dem Knochen bewirkt (CLARK and GEOFFROY, 1958), während umgekehrt Magnesiummangel sich in einer verminderten Kalziumfreigabe äußert (Mac MANUS and HEATON, 1970; RAISZ and NIEMANN, 1969).

Bei Studien über den Mechanismus des Kalziumtransfers von der Extrazellulärflüssigkeit in Knochen und umgekehrt und die Rolle des Magnesiums hierbei kamen PAK und DILLER (1969) zu dem Schluß, daß Magnesium das Kalzium kompetitiv von seinem Platz in der Hydrathülle der Knochenkristalle verdrängt.

Über die Beziehungen zwischen dem Magnesiumstoffwechsel und Parathormon liegen widersprüchliche Ergebnisse vor. Auf der einen Seite wurde in vitro eine deutlich verminderte Parathormonfreigabe aus der Nebenschilddrüse in ein Medium mit niedriger Magnesiumkonzentration gefunden (TARGOVNIK et al., 1971), andererseits liegen Daten vor, nach denen der Magnesiumspiegel im Plasma der Sekretion von Parathormon umgekehrt proportional ist, d.h. die Ausschüttung von Parathormon wird bei der Perfusion von Nebenschilddrüsen in vitro mit Blut mit niedriger Magnesiumkonzentration stimuliert (BUCKLE et al., 1968).

Ober die Beteiligung des Magnesiums an der Knochenkalzifizierung gibt es wenig genaue Informationen. BELANGER et al. (1975) untersuchten die Knochenbildung nach intramuskulärer Implantation von Knochenmatrix und fanden bei normal ernährten Ratten neu gebildeten trabekulären Knochen, der auch gut mineralisiert war, während sich bei magnesiumarm ernährten Ratten um das Implantat eine dicke faserige Hülle geformt hatte, unter der in vielen Fällen Knorpel war. Die Mineralisierung war sehr spärlich. Im Gegensatz dazu berichtet NIELSEN (1973) über eine inhibitorische Wirkung von Magnesium in physiologischer Konzentration auf die Knochenkalzifizierung in vitro. Er fand in Medium mit niedriger Magnesiumkonzentration auf der einen Seite eine gesteigerte Aufnahme von radioaktivem Kalzium in Knochen, auf der anderen Seite eine Hemmwirkung auf die Kalziumfreigabe. Er zog aus seinen Ergebnissen den Schluß, daß Kalzium im Knochen in mindestens zwei Phasen existiert, die in bezug auf ihre Reaktionsfähigkeit auf Magnesium verschieden sind, und er vermutet, daß Magnesium die Umwandlung von amorphem Kalziumphosphat in Hydroxyapatit hemmt. Die Studien von KRAMER et al. (1927) führten zu dem Ergebnis, daß Knochenkalzifizierung in vitro progressiv durch steigende Magnesiumkonzentrationen gehemmt wird. Weitere Untersuchungen zur Klärung dieser zum Teil widersprüchlichen Aussagen sind notwendig.

3) Magnesium in der Schwangerschaft

Während der Schwangerschaft und Laktation ist der Bedarf an Magnesium erhöht. Bei Frauen sinkt die Konzentration von Magnesium vor allem im letzten Trimester der Schwangerschaft, und es ist denkbar, daß durch zusätzlichen Mangel an Magnesium in der Nahrung der mütterliche Organismus nicht mehr in der Lage ist, eine genügende Versorgung des Feten mit Magnesium zu gewährleisten. Da Magnesium essentieller Kofaktor bei fast allen Enzymreaktionen ist, also auch für

Nukleinsäure- und Proteinsynthese unerläßlich, könnte Magnesiummangel zu Störungen in der Embryonal- und Fetalentwicklung führen (GONTHER et al., 1973). Nach Untersuchungen von TUFTS und GREENBERG (1938), die Futter bestehend aus Casein, Sucrose und Fett unter Zusatz aller notwendigen Vitamine verwendeten, liegt die Minimalkonzentration von Magnesium in der Nahrung, die bei Ratten noch eine normale Vermehrung gestattet, bei 50 mg Magnesium pro kg Futter bei einem Gehalt von 0,39 % Kalzium und 0,45 % Phosphor. Bei dieser Grenzkonzentration kamen zwar noch normale Junge mit einem Durchschnittsgewicht von 5 g zur Welt, aber die Mütter versorgten sie in vielen Fällen nicht oder fraßen sie auf.

Diese Beobachtung machten auch ANDRIEUX-DOMONT und LE VAN HUNG (1973) bei ihren Untersuchungen. Sie konnten aufgrund ihrer Ergebnisse außerdem zweifelsfrei feststellen, daß Magnesium für die Fortpflanzung essentiell ist. Ein länger als drei Monate dauernder Magnesiummangel führt sowohl bei Männchen als auch bei Weibchen zu Sterilität, ein kürzerer Mangel führt zu Aborten und Resorption der Feten in utero, ehe andere körperliche Zeichen bei den Müttern erscheinen. Übereinstimmend damit sind Ergebnisse, nach denen bei Schwangerschaften mit Übererregbarkeit der Uterusmuskulatur, bei drohendem Abort und vorzeitigen Wehen, schmerzhaften Uteruskontraktionen, Krämpfen und auch bei Schwangerschaften nach mehrfachen Fehlgeburten die Magnesiumspiegel im Serum signifikant niedriger waren als bei normalen Schwangerschaften (DOMONT et al., 1970). Erklären könnte man diese Beobachtungen damit, daß die Empfindlichkeit des Uterusmuskels auf Oxytocin abhängig ist von der Magnesiumkonzentration im Serum (CHEIN and KELLY, 1967).

Bei Studien mit ²⁸Magnesium zeigte es sich, daß ein Transfer von Magnesium durch die Plazenta stattfindet, und daß die Aktivität in der Plazenta rasch über die Aktivität im mütterlichen Plasma ansteigt. Fetales Blut hat eine höhere Konzentration an Magnesium als mütterliches, und in den fetalen Geweben ist der Magnesiumumsatz größer als in den müt-

terlichen. Fetaler Knochen zeigte die höchste Aktivität (AIKAWA and BRUNS, 1960).

Von wesentlicher Bedeutung bezüglich der Auswirkungen auf den Feten ist der Zeitpunkt, zu dem während der Schwangerschaft bei der Mutter ein Magnesiummangel bestand. Die Resorptionsrate bei Ratten ist 100 %, wenn eine extreme Mangeldiät während der gesamten Schwangerschaft gegeben wurde. Beginn der Diät nach dem zehnten Schwangerschaftstag führt zu keiner signifikant höheren Resorptionsrate als bei den Kontrolltieren, während die Resorptionsraten immer hoch sind, wenn bei den Muttertieren die Magnesiumkonzentration im Serum am elften Schwangerschaftstag niedrig ist. Gabe einer Mangeldiät von Tag 6 bis 14 führte zu 89 % Resorptionen und zu fast 22 % Mißbildungen bei den überlebenden Feten (GON-
THER et al., 1973; HURLEY et al., 1976). An Mißbildungen wurden Mikro- und Agnathie, Lippenspalte, Hydrocephalus, Pes varus, kurzer Schwanz, Poly-, Syn- oder Adactylie und Anomalien an Herz, Lunge und Urogenitalsystem beobachtet. Die Durchschnittsgewichte der Feten von magnesiumarmen Muttertieren waren signifikant niedriger als die von Kontrolltieren. Bei einem mildereren Magnesiummangel während der Schwangerschaft resultierte eine starke fetale Anämie, selbst wenn die mütterlichen Blutwerte normal waren (HURLEY, 1971).

4) Magnesiummangel

Ein Magnesiummangelzustand kann sowohl endogene als auch exogene Ursachen haben. Sie sind vielschichtig, und nur in seltensten Fällen wird ein Faktor allein für einen Mangelzustand verantwortlich sein. An endogenen Ursachen kommen gestörte Resorption und Retention und erhöhte Ausscheidung über die Nieren und Verdauungssäfte in Frage. Die Resorption von exogen zugeführtem Magnesium wird gehemmt durch proteinreiche Nahrung, durch Mangel an Vitamin B₁ und B₆, außerdem durch Kalzium und Alkohol. Auch ein Überangebot von Fet-

ten verschlechtert wegen Bildung schwerlöslicher Magnesiumseifen die Magnesiumbilanz (FEHLINGER und SEIDEL, 1977). Früher wurde die Ansicht vertreten, daß exogen erzeugter Magnesiummangel nur bei extremen Bedingungen auftritt, da die Magnesiumzufuhr mit der Nahrung ausreichend sei. In neuerer Zeit wurde jedoch gezeigt, daß durch zunehmend verfeinerte Zivilisationskost die Magnesiumzufuhr absinkt und infolgedessen offenbar nicht mehr alle Personengruppen in der Lage sind, im Körper eine optimale Magnesiumkonzentration und -verteilung aufrechtzuerhalten.

Es besteht noch keine restlose Klarheit darüber, wie groß der Magnesiumbedarf des menschlichen Organismus ist. Die Schätzungen liegen zwischen 300 mg und 1000 mg pro Tag. Oral angebotenes Magnesium gelangt nur zu 30 - 60 % zur Resorption. Bei gesteigerter Zufuhr flacht die Resorptionskurve ab, so daß eine Erhöhung des Magnesiumangebotes nicht unbedingt auch eine vermehrte Resorption zur Folge hat (HOLTMEIER, 1972). Als bester Indikator für einen Magnesiummangel gilt das ionisierte Magnesium in der extrazellulären Flüssigkeit. Sobald dessen Konzentration sinkt, wird Magnesium aus den Knochen mobilisiert. Der Magnesiumhaushalt kann allerdings nach den Serumwerten allein nur mit Vorbehalt beurteilt werden, da eine Hypomagnesiämie nichts aussagt über die Magnesiummenge in bestimmten Geweben, andererseits aber trotz normalem Serumspiegel ein erhebliches intrazelluläres Defizit vorliegen kann. Da durch Magnesiummangel die neuromuskuläre Erregbarkeit erhöht wird, sind als weitere Nachweismethode bei Verdacht auf intrazellulären Magnesiummangel elektromyographische Bestimmungen geeignet (HOLTMEIER, 1976).

An Stoffwechseländerungen finden sich bei Magnesiummangel eine Abnahme der DNS-, RNS- und Proteinsynthese. Dadurch lassen sich eventuell auftretende Störungen der Embryonalentwicklung bei einem Magnesiummangel erklären. Die Zustandsbilder eines Magnesiummangels sind entsprechend der zentralen Stellung des Magnesiums im Stoffwechsel sehr komplex und

ähneln in ihrer Symptomatik der Hypokalzämie (LOSSE und ZUMKLEY, 1968). Man hat zahlreiche Krankheitsbilder gefunden, die mit Magnesiummangel einhergehen. Dazu gehören Kolitis, Sprue, Ulcus ventriculi et duodeni, Leberzirrhose, chronischer Alkoholismus, Azidose, Pyelonephritis, Epilepsie, Herzinsuffizienz, Herzinfarkt, Hyperthyreose, primärer Hyperparathyreoidismus und Hyperaldosteronismus (SIMON, 1967; SCHWAB, 1973; HOLTMEIER, 1968). An Symptomen wurden bei Magnesiummangel Blutdruckanstieg, Krämpfe der Extremitätenmuskulatur, Spasmen der glatten Muskulatur, Tachykardien, Extrasystolien, Stenokardien und Bewußtseinsstörungen beobachtet. HOLTMEIER (1968) faßte die klinischen Erscheinungsformen eines Magnesiummangels zusammen zum Magnesiummangelsyndrom und stellte dabei fest, daß dieses primär vorliegen oder sich sekundär bei einer anderen Grundkrankheit entwickeln kann. Er unterscheidet vier verschiedene Formen mit entsprechenden Symptomen:

- | | |
|---------------------------------|---|
| 1. Zerebrale Form | Kopfschmerz, Schwindel, Konzentrationsschwäche, Bewußtlosigkeit, Depressionen |
| 2. Vaskulär-stenokardische Form | Stenokardie, Rhythmusstörungen, Durchblutungsstörungen, Hypotonie |
| 3. Muskulär-tetanische Form | Parästhesien, Krämpfe der Nacken-, Rücken-, Gesichts- und Kaumuskulatur, Oberschenkel- und Wadenkrämpfe |
| 4. Viscerale Form | Spasmen, Obelkeit, Durchfälle, Erbrechen |

Das Krankheitsbild erstreckt sich meist über Jahre, wobei sich das Symptombild ändern kann.

II. BEDEUTUNG VON LÄRM

1) Physiologische und biochemische Wirkungen

Da in der heutigen Umwelt die Lärmintensität und damit die Belästigung ständig weiter zunimmt, ist es wichtig, noch mehr Untersuchungen über die Auswirkungen von Lärm auf die Gesundheit anzustrengen, vor allem, da inzwischen Einigkeit darüber besteht, daß Lärm eine Form von Streß ist.

Lärmwirkungen können mit Hilfe psychologischer, physiologischer und otologischer Methoden nachgewiesen werden. Daraus läßt sich erkennen, daß eine Verbindung von Psyche und Vegetativum bei der Reaktion auf Schallreiz besteht und daß der Bedeutungsinhalt von Lärm für die Wirkung eine wesentliche Rolle spielt. Lärm kann sich also physisch und psychisch auswirken, und es sind daher zur Beurteilung einer Gesamtwirkung auf den Menschen monomethodische Erfassungen nicht ausreichend. Vom physikalischen Standpunkt aus definiert man Schall als mechanische Schwingungen, die sich in elastischen Medien (z.B. Luft, Flüssigkeit, menschlicher Körper usw.) ausbreiten, wobei für die Stimulierung des Gehörs die Druckschwankungen der Schallwellen maßgebend sind. Psychologisch muß dazu berücksichtigt werden, daß diese Stimulierung beim Hörer ganz bestimmte Empfindungen auslöst und damit individuelle, subjektive Reaktionen hervorruft. Unter psychologischem Gesichtspunkt können bei sich ständig wiederholender Reizdarbietung die Bedeutungsgehalte von akustischen Situationen verschwinden, es besteht also eine psychische Gewöhnungsfähigkeit. Bei bestimmten physiologischen Funktionen können diese Gewöhnungsphänomene nicht nachgewiesen werden. Ab einer bestimmten kritischen Intensität ist Lärm allerdings auch psychisch selbst bei stärkerer Häufigkeit nicht mehr gewöhnungsfähig (JANSEN, 1974; WELCH, 1970).

In den beiden letzten Jahrzehnten entstanden zahlreiche Arbeiten, die über die Wirkungen von Lärm auf die Körperfunk-

tionen berichten. Lärmstreß verursacht im Nervensystem, im Hormonhaushalt, bei der Fortpflanzung, im Stoffwechsel und im kardiovaskulären System signifikante und vielfältige Antworten. Sogar während des Schlafes und in Narkose beantwortet der Körper physiologisch eine Stimulierung des Hörnervens. Auch eine sehr kurze, intensive Stimulierung durch Lärmstreß kann langanhaltende und durchgreifende Änderungen der physiologischen Funktionen verursachen.

Lärm und andere Faktoren, die Streß verursachen, lösen über das Zentralnervensystem eine Steigerung der ACTH-Sekretion der Adenohypophyse aus. Daraus resultiert ein Anstieg der Plasmacorticoide. Bei sehr hohen Dosen an ACTH tritt auch eine vermehrte Aldosteronsekretion auf. Bei Labortieren, die akutem Streß unterworfen werden, scheint eine inverse Korrelation zwischen der ACTH- und der TSH-Sekretion zu bestehen, denn gleichzeitig mit dem Anstieg der ACTH-Sekretion findet eine Reduktion der Thyreotropin-Sekretion im Hypophysenvorderlappen statt (LOCKETT, 1970). Als weitere Antwort auf Lärmstreß fanden JENSEN und RASMUSSEN (1970) bei Mäusen, die 30 Tage lang täglich drei Stunden einer Lärmintensität von 120 dB ausgesetzt wurden, eine täglich nach Streßbeginn sich wiederholende Leukopenie, der nach ca. 90 min eine Leukocytose folgte. Erst sechs Stunden nach Streßende erreichte die Leukozytenzahl wieder den Normwert. Ferner beobachteten sie eine erheblich gesteigerte Infektanfälligkeit bei Mäusen, die unmittelbar vor Lärmexposition mit Viren geimpft worden waren, d.h. es starben nahezu doppelt so viele gestreßte Mäuse wie Kontrolltiere an der Infektion.

Chronischer Streß in Form einer Kombination von Lärm, Licht und Erschütterung führt bei Ratten zu Hypertonie, Vakuolisierung aller drei Zonen der Nebennierenrinde und zu Hypertrophie des linken Ventrikels. Gleichzeitig mit dem Blutdruckanstieg findet sich auch hier während der ersten vier Wochen der Streßexposition ein nahezu dreifacher Anstieg der Plasmacorticoide. Da außerdem auch der Umsatz des aus dem sympathischen Nervensystem stammenden Noradrenalins

während dieser vier Wochen deutlich erhöht war, läßt sich aus dieser engen zeitlichen Beziehung erkennen, daß zwischen der erhöhten Katecholaminsynthese als Antwort auf Umweltstreß über den Hypothalamus ein Zusammenhang besteht mit der vermehrten Ausschüttung von ACTH, d.h. der Stimulierung des Hypophysenvorderlappen - Nebennierenrindensystems bei Streß (BUCKLEY and SMOOKLER, 1970). Dieser Anstieg der Katecholaminfreisetzung als Antwort auf Lärm und eine Vielzahl anderer Streßarten gilt durch die übereinstimmenden Beobachtungen mehrerer Autoren als gesichert (GEBER and ANDERSON, 1966; ROSECRANS et al., 1966). Katecholamine wiederum gehören zu den Hormonen, die über eine Aktivierung der Adenylzyklase in der Zelle die Bildung von zyklischem AMP bewirken. Dieses spielt bei zahlreichen Stoffwechselreaktionen eine Rolle, wobei seine Wirkung sich entweder in einer Steigerung bzw. Hemmung der Aktivität oder der Biosynthese von hormonspezifischen Enzymen äußert. Aus diesem vielfältigen Wirkungsspektrum des zyklischen AMP wird deutlich, wie groß die potentielle Störanfälligkeit der biochemischen Vorgänge im Organismus durch Streßbeeinwirkung ist.

2) Einfluß auf die Embryonalentwicklung

Zur Zeit wird Streß in der Frühschwangerschaft als möglicher ätiologischer Faktor für Mißbildungen diskutiert. Da Streß auch durch Lärm verursacht werden kann, muß Lärm als mögliche Ursache für Schädigungen in der Embryonal- und Fetalentwicklung in Betracht gezogen werden. Beim Menschen gelten außer Streß noch Erbfaktoren, Röntgenstrahlen, Ernährungsmängel, Infektionen, Anoxie und Alter der Mutter als Hauptursachen für kongenitale Mißbildungen. Man nimmt an, daß die meisten Schädigungen durch Zusammenwirken von mehreren Faktoren entstehen, unter Umständen sogar von solchen, die jeweils allein noch nicht zu Schäden führen. Widersprüchliche Ergebnisse liegen darüber vor, ob Lärm als Einzelfak-

tor Mißbildungen verursachen kann. Von ARVAY (1970) wurde zwar klar bewiesen, daß Lärm in Kombination mit anderen Streßfaktoren erhebliche Schädigungen zur Folge hat, aber die Auswirkungen von Lärm allein werden verschieden beurteilt. KIM-MEL et al. (1976) fanden bei Ratten und Mäusen, die jeweils einige Tage während der Schwangerschaft Lärm von 100 dB (weissem Rauschen) ausgesetzt waren, keine Mißbildungen, allerdings war bei den Mäusen die Resorptionsrate signifikant gegenüber der Kontrollgruppe erhöht. Dagegen ergaben sich bei ISHII und YOKOBORI (1960), die ebenfalls weißes Rauschen als Lärm verwendet hatten, bei Mäusen eindeutig erhöhte Mißbildungsraten, eine signifikante Zunahme an Totgeburten und Resorptionen und ein deutlich erniedrigtes Durchschnittsgewicht der lebenden Feten gegenüber den Kontrolltieren. Ferner zeigte sich eine mit zunehmender Lautstärke schwerer werdende Eosinopenie.

Nur in der Intensität unterschiedliche Wirkungen haben nach ARVAY (1970) verschiedene Streßformen sowohl untereinander bei jeweils einzelner Applikation als auch im Vergleich mit der kombiniert applizierten Form. Gemessen an der Änderung der Funktion und der Struktur von Adenohypophyse, Schilddrüse, Nebennierenrinde und Ovar fand er den stärksten Effekt bei Lärm als Streßfaktor, einen geringeren bei Licht, den schwächsten bei elektrischer Stimulierung. Die Wirkung der kombinierten Streßapplikation stellte sich als Summe der drei Einzelwirkungen dar. In einem weiteren Experiment setzte er eine Gruppe von Rattenweibchen fünf Wochen lang vor der Paarung und eine zweite nur während Paarung und Schwangerschaft der oben beschriebenen kombinierten Streßform aus. Im Vergleich zur Kontrollgruppe sanken bei Streßexposition vor der Paarung die Fertilität und die Durchschnittsanzahl der Jungen pro Wurf deutlich ab, Totgeburtenrate, perinatale Sterblichkeit und die Rate an makroskopisch sichtbaren Mißbildungen stiegen um ein Mehrfaches. Bei Streßexposition während der Paarung und der Schwangerschaft waren all diese Wirkungen noch erheblich verstärkt. Aus seiner Beobachtung, daß der Wir-

kungscharakter der kombiniert applizierten Streßform der gleiche ist wie bei Einzelapplikation, zieht ARVAY den Schluß, daß all die beschriebenen Schädigungen auch durch Lärm allein verursacht werden können.

Eine eindeutig teratogene Wirkung von Lärm stellte GEBER (1973) bei seinen Experimenten fest. Je eine Gruppe älterer und eine Gruppe junger Rattenweibchen waren täglich während der gesamten Schwangerschaft einer Mischung verschiedener Lärmarten mit einer Gesamtintensität zwischen 74 und 94 dB ausgesetzt. Der Lärm wurde ganztägig insgesamt sechs Minuten in jeder Stunde appliziert, wobei die Gewöhnung an das Lärm-muster aufgrund zufallsverteilter Applikation minimal war. Bei den lärmgestreßten Muttertieren zeigten die Feten Defekte in der Skelettreifung, die von Retardierung bis zum vollständigen Fehlen der Ossifikation reichten. Dabei war zwar die Art der Ossifikationsdefekte bei den Feten der alten und jungen Weibchen nicht unterschiedlich, aber es waren mehr als doppelt so viele Feten der alten Muttertiere betroffen. Demnach ist offenbar ein älterer Organismus weniger als ein junger in der Lage, den sich entwickelnden Fetus vor schädlichen Umwelteinflüssen zu schützen.

Da aller Wahrscheinlichkeit nach die meisten fetalen Reaktionen Störungen im physiologischen Gleichgewicht der Mütter widerspiegeln, kommt als Mechanismus für die Behinderung der Knochenmineralisation die bereits nachgewiesene Reaktion der fetalen Nebenschilddrüsen auf Änderungen des mütterlichen Calcium- und Phosphatspiegels im Serum in Betracht. Man nimmt an, daß die Entwicklung der fetalen Nebenschilddrüsen vom Calcium- und Phosphatstoffwechsel der Mutter abhängig ist. Damit wäre also der fetale Calciumspiegel im Serum direkt vom jeweils gegenwärtigen mütterlichen abhängig. Somit ist hier als möglicher Angriffspunkt für Streß die Regulation des mütterlichen Calciumhaushaltes denkbar, d.h. also in erster Linie das Calcitonin und das Parathormon.

Bei Untersuchung der Hämodynamik von Feten beobachtete GEBER (1962), daß einer 15 - 30 sec dauernden mütterlichen Reizung durch Streß, z.B. Schmerz, Lärm, Licht etc. ein für 5 - 20 min reduzierter fetaler Blutfluß folgte. Die Reduktion des Blutflusses im Uterus für eine Dauer von mehr als 30 min führt zu einer deutlichen Verminderung der Fetengröße (FRANKLIN and BRENT, 1964). Dies läßt den Schluß zu, daß Lärmstreß sich über einen verminderten Blutfluß als Wachstumsstörung bei der Entwicklung des Feten in utero manifestieren kann. Ein Hinweis für die Richtigkeit dieser Schlußfolgerungen sind die Ergebnisse von GEBER und ANDERSON (1967). Sowohl Ratten als auch Kaninchen brachten nach Lärmstreß während der Schwangerschaft neben einem kleinen Anteil an übergroßen Jungen einen großen Prozentsatz an Jungen mit subnormalem Gewicht zur Welt. Bei den Jungen der Ratten lag das Durchschnittsgewicht 12 %, bei den Kaninchen 26 % unter dem Durchschnittsgewicht der Kontrolltiere.

III. ARBEITSHYPOTHESE

Der sich entwickelnde Fetus in utero ist ein hochempfindlicher Indikator für potentiell schädliche Einflüsse, da er ihrer Einwirkung in seiner noch unvollständigen Existenz nur begrenzte Abwehr- und Schutzmöglichkeiten entgegensetzen kann. Was für einen erwachsenen Organismus noch in keiner Weise schädlich ist, kann für den Fetus bereits verherrende Auswirkungen haben. Der Fetus scheint demnach ein geeignetes Objekt für die Ermittlung der Schwellenwerte schädlicher Wirkungen zu sein.

Von den Faktoren, die die Homöostase im mütterlichen Organismus aus dem Gleichgewicht bringen können, beeinflussen zahlreiche auch die Entwicklung des Feten in utero. Man kann sie unter folgenden Oberbegriffen zusammenfassen:

Strahlung	Ernährungsmängel
Sauerstoffmangel	Streß
Chemikalien	Infektionen

Vermutlich wird die Mehrzahl der Mißbildungen erst durch Zusammentreffen von mehreren Faktoren verursacht, denn es ist bekannt, daß eine Mutter, die einem potentiellen Teratogen wie z.B. Röntgenstrahlen oder Medikamenten ausgesetzt war, trotzdem ein gesundes Kind zur Welt bringen kann, daß andererseits aber beim Zusammentreffen von zwei Faktoren, die beide allein noch nicht teratogen wirken, ein geschädigtes Kind entstehen kann. So erscheint die Annahme gerechtfertigt, daß sich mehrere Faktoren in ihrer Wirkung nicht nur addieren, sondern eventuell sogar potenzieren. Um dies zu überprüfen, scheint es sinnvoll, zwei der oben genannten Faktoren zu kombinieren und ihre Wirkung auf die Entwicklung des Feten zu beobachten. Die schädlichen Wirkungen auf Embryonal- bzw. Fetalentwicklung sind aus der Literatur bereits bekannt für den Magnesiummangel aus der Reihe der Ernährungsmängel, für Lärmstreß aus der Reihe der Streßfaktoren.

ren. Bei einer Gegenüberstellung der einzelnen Wirkungen von Magnesiummangel und Lärmstreß wird deutlich, daß sie zu einem erheblichen Anteil identisch sind. Das unterstützt die Hypothese, daß sich bei einer Kombination der beiden Faktoren ihre Wirkungen potenzieren.

Magnesiummangel

Fetengewicht vermindert
Resorptionsrate erhöht
Sterilität erhöht

Zahl der Aborte und
Fehlgeburten erhöht

Mißbildungsrate erhöht

Lärmstreß

Fetengewicht vermindert
Resorptionsrate erhöht
Sterilität erhöht

Fertilität erniedrigt

Zahl der Totgeburten erhöht

perinatale Sterblichkeit erhöht

Mißbildungsrate erhöht

Bei Magnesiummangel traten folgende Mißbildungen am häufigsten auf: Syndaktylie, verkürzter Schwanz, Lungenanomalien, Zwerchfellhernie, Hydronephrose; bei Lärmstreß waren es folgende: Gaumenspalte, Syndaktylie, Diaphragmafissur, Hydronephrose, rudimentäre Extremitäten, Zwerchfellhernie.

Der enge Zusammenhang des Calcium- und Magnesiumstoffwechsels legt die Vermutung nahe, daß ein Magnesiummangel in der Schwangerschaft die Skelettmineralisierung der Feten auf irgendeine Weise beeinträchtigt.

Von den konkreten Fragestellungen, die sich aus obigen Überlegungen ergeben, sind hier vor allem die folgenden von Interesse:

- 1) Abhängigkeit des Fetengewichtes vom Magnesiumgehalt des Futters während der Schwangerschaft
- 2) Ermittlung des Schwellenwertes der schädigenden Wirkung von Magnesiummangel in der Schwangerschaft anhand der Resorptionsraten; Aufstellung einer Dosis-Wirkungs-Kurve

- 3) Auswirkungen von Magnesiummangel während der Schwangerschaft auf die Skelettreifung der Feten
- 4) Vergleich zweier Gruppen mit und ohne Lärmstreßexposition bei gleichem Magnesiumgehalt im Futter zur Ermittlung der Wirkung von Lärmstreß auf die Fetenentwicklung
- 5) Fetengewicht, Resorptionsrate und Skelettmineralisierung als Kriterien zur Feststellung einer Verstärkung bzw. Potenzierung der Magnesiummangelwirkung durch Lärmstreß

Die Frage nach Sterilität, Fertilität und inneren Organmißbildungen soll in diesem Zusammenhang nicht näher untersucht werden.

B. MATERIAL UND METHODEN

Für die Experimente wurden 79 schwangere Albinoratten vom Stamm Wistar verwendet.

Zunächst waren je fünf Weibchen für eine Nacht mit einem Männchen in einem Käfig gehalten worden. Am nächsten Morgen wurden sie auf Vorhandensein von Spermien im Vaginalabstrich untersucht. Alle Tiere, bei denen keine Spermien nachweisbar waren, wurden aussortiert, für die übrigen 79 wurde dieser Tag als Tag 1 der Schwangerschaft festgesetzt.

Die Weibchen waren drei Monate alt und wogen zwischen 186 g und 239 g; Durchschnittsgewicht war 213,6 g. Sie wurden in insgesamt neun Gruppen aufgeteilt und zu je fünf, vier oder drei Tieren in einem Käfig mit einer Fläche 21 x 38 cm gehalten.

Sie erhielten von Tag 1 der Schwangerschaft an ad libitum Normalfutter mit 2000 mg Magnesium pro kg Futter bzw. magnesiumarme Diät mit für jede Gruppe unterschiedlichem Magnesiumgehalt. Das Futter war Altromin - magnesiumarme Diät für Ratten und Mäuse C 1035 mit einem Magnesiumgehalt von 40 mg pro kg Diät. Dieser Diät wurden jeweils extra 300, 200, 100 oder 50 mg Magnesium pro kg Diät zugesetzt. Als Trinkwasser wurde normales Leitungswasser mit 10 mg Magnesium pro Liter oder Leitungswasser mit einem Zusatz von 50 bzw. 100 mg Magnesium pro Liter verwendet.

Gesichtspunkte für die Gruppenaufteilung waren erstens Fütterung mit Diät abnehmenden Magnesiumgehaltes bei gleicher Trinkwasserversorgung mit Leitungswasser, zweitens Fütterung mit gleicher Diät bei Trinkwasser unterschiedlichen Magnesiumgehaltes und drittens Haltung mit gleicher Diät und gleichem Trinkwasser mit und ohne Beschallung.

Gruppe	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Futter-Mg-Gehalt (mg/kg)	2000	340	340	240	140	40	90	40	40
Wasser-Mg-Gehalt (mg/l)	10	10	10	10	10	110	10	60	10
Beschallung	--	+	--	--	--	--	--	--	--

Die Käfige der Kontrollgruppe (Gruppe 1) und aller nicht beschallten Gruppen befanden sich während der gesamten Versuchszeit im schallisolierten Raum mit einem Grundschallpegel von 56 dB. Die beschallten Tiere waren einer Beschallung mit Spitzenpegeln $L_{\max}$ von 87 dB entsprechend einem äquivalenten Dauerschallpegel L_{eq} von 77 dB ausgesetzt. Der Lärm war weißes Rauschen, die Rauschimpulse dauerten jeweils 1 sec. Der Schall wurde im Mittel 1/10 der Zeit eingeschaltet, die Pausenzeiten zwischen zwei Rauschimpulsen variierten stochastisch. Die Beschallung erfolgte im 12-Stunden Rhythmus von 20.00 Uhr bis 8.00 Uhr während der aktiven Phase der Tiere.

Alle zwei bzw. drei Tage wurden die Gewichtszunahmen der Tiere gemessen, ebenfalls die gefressenen und getrunkenen Futter- und Wassermengen mittels Wiegen der in den Freß- und Trinkgefäßen noch vorhandenen Mengen.

Am Tag 20 der Schwangerschaft wurden die Muttertiere mit Äthernarkotisiert und mittels Kaiserschnitt von den Feten entbunden. Beide Uterushörner wurden jeweils auf Zahl der lebenden und toten Feten und Zahl der Resorptionen überprüft. Als Resorption gezählt wurde jeder tote, bereits in Auflösung befindliche Fetus unabhängig vom Grad der Auflösung, d.h. eingeschlossen waren auch Implantationsorte, an denen die Auflösung bereits vollständig erfolgt war.

Durch Punktion der Herzen der Muttertiere wurde Blut zur Serum-Magnesiumbestimmung gewonnen. Die Magnesiumbestimmung erfolgte mit Hilfe der Atomabsorptionsspektrophotometrie.

Die Feten wurden lebend gewogen, danach sofort in Formalin getötet und eine Woche lang darin aufbewahrt. Die Aufhellung der Weichteile und Sichtbarmachung des Skeletts erfolgte nach folgender Methode:

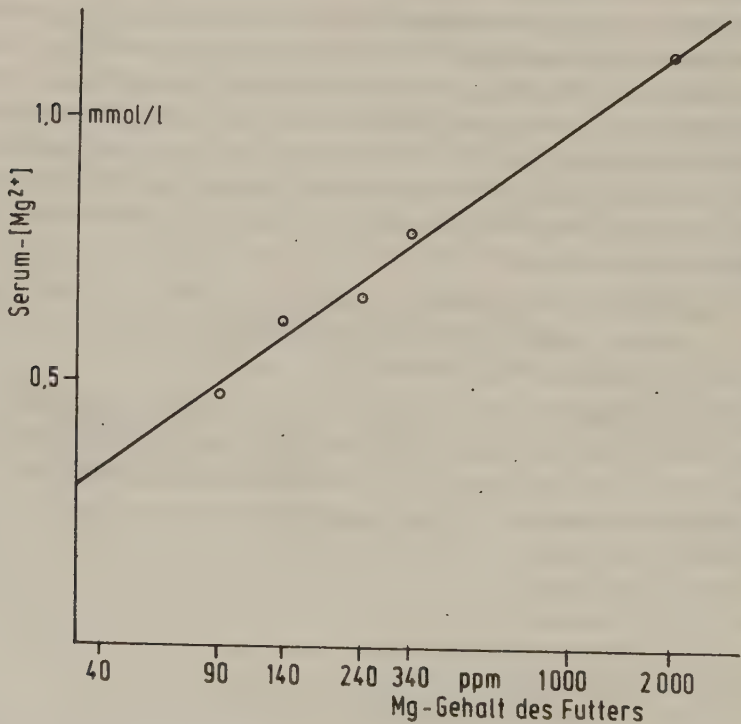
Die Eingeweide wurden herausgenommen und die Feten danach einen Tag in Leitungswasser gelegt. Hinterher kamen sie eine Woche lang in ein Gemisch von Äther : Alkohol zu gleichen Teilen, wobei 96 %iger Alkohol verwendet wurde. Von da aus wurden die Feten acht bis zehn Tage in 10 %ige Kalilauge gelegt, die täglich ausgewechselt wurde. Nach dem zweiten Tag kamen einige Tropfen 0,3 %ige Alizarinrotlösung zur Anfärbung des Skeletts dazu. Nach genügender Aufhellung kamen die Feten erneut für einige Stunden in Leitungswasser, dann für zwei Tage in ein Gemisch aus Benzylalkohol, absolutem Äthylalkohol und Glycerin im Verhältnis 1:2:2, danach zur endgültigen Aufbewahrung in Glycerin.

Die Auswertung der Skelette erfolgte unter einer Lupe, wobei alle sichtbar angefärbten Knochen ausgezählt und auf Vollständigkeit überprüft wurden.

Vom Schädeldach wurden nicht sämtliche Knochen ausgezählt, sondern nur die an die große Fontanelle angrenzenden mit der Bezeichnung nicht gefärbt (0), unvollständig gefärbt (1) und vollständig gefärbt (2) der Auswertung zugrunde gelegt.

C. E R G E B N I S S E

Die Untersuchungen ergaben eine dem abnehmenden Magnesiumgehalt im Futter - und damit der Magnesiumaufnahme pro Tag und Tier - proportionale Abnahme des Gehaltes an Magnesium im Serum.



Figur 1: Magnesiumkonzentration im Serum der nicht lärmge-streßten Muttertiere am Tag 20 der Schwangerschaft als Funktion des Magnesiumgehaltes im Futter

Das Schaubild zeigt, daß die Magnesiumkonzentration im Serum in einem weiten Bereich linear abhängig ist vom Logarithmus der Magnesiumkonzentration in der Nahrung. Entsprechend die-

sen gestaffelten Serummagnesiumwerten der Muttertiere waren die Auswirkungen auf die Fetenentwicklung unterschiedlich stark und nahmen bei allen untersuchten Parametern mit sinkendem Magnesiumgehalt im Futter zu.

Dementsprechend zeigten sich bei den Feten aus der Gruppe mit dem zweitniedrigsten Futter- und damit Serum-Magnesiumgehalt die stärksten Effekte, während in der Gruppe mit dem niedrigsten Magnesiumgehalt überhaupt kein lebender Fetus vorhanden war. Auffallend war der geringe Unterschied bei den Auswirkungen auf die Feten zwischen der Kontrollgruppe und der Gruppe mit dem geringsten Magnesiummangel, so daß man annehmen kann, daß ein Magnesiumgehalt von 340 ppm im Futter plus 10 ppm im Leitungswasser im Grenzbereich liegt und möglicherweise bei nicht schwangeren Tieren, deren Magnesiumbedarf geringer ist, noch keine eigentliche Mangeldiät darstellt.

Tabelle 1

Mg-Aufnahme und Serum-Mg-Werte in Abhängigkeit vom Mg-Gehalt des Futters

Mg-Gehalt des Futters (mg/kg)	Mg-Gehalt des Wassers (mg/l)	Serum-Mg- Werte (mmol/l)	Gesamt-Mg-Aufnahme pro Tag/Tier (mg)
2000	10	$1,12 \pm 0,13^*$	33,02
340 ⁺	10	$0,85 \pm 0,14$	5,67
340 ⁺⁺	10	$0,72 \pm 0,14$	5,89
240	10	$0,66 \pm 0,12$	3,61
140	10	$0,61 \pm 0,11$	2,45
40	110	$0,69 \pm 0,18$	3,06
90	10	$0,48 \pm 0,15$	1,55
40	60	---	1,92
40	10	0,32**	---

+ beschallte Tiere

++ nicht beschallte Tiere

* hier wie in den übrigen Tabellen wurden Mittelwerte und Standardabweichungen ($\pm$ SD) angegeben

** extrapolierter Wert aus Figur 1

1) VERGLEICH VON LÄRMGESTRESSTEN UND NICHT LÄRMGESTRESSTEN MUTTERTIEREN

Beide Gruppen waren mit Futter, das 340 mg Mg/kg enthielt, ernährt worden. Den 19 lärmgestreßten Tieren standen in der Vergleichsgruppe 8 nicht lärmgestreßte gegenüber. In der lärmgestreßten Gruppe waren insgesamt bei 14 Resorptionen 95 lebende Junge geboren worden, in der nicht lärmgestreßten bei 1 Resorption 87 lebende Junge (siehe Tab. 2).

Von den in der vorliegenden Untersuchung zugrunde gelegten Kriterien wiesen weder die Gewichtszunahmen der Muttertiere während der Schwangerschaft statistisch signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen auf, noch die durchschnittlichen Gewichte der neugeborenen Feten. Lediglich die Resorptionsrate war bei den lärmgestreßten Tieren höher als bei den nicht lärmgestreßten.

Tabelle 2

Vergleich von lärmgestreßten und nicht lärmgestreßten Tieren und Kontrolltieren anhand verschiedener Parameter

	lärmgestreßte Tiere	nicht lärmgestreßte Tiere	Kontrollgruppe
Zahl der lebenden Feten	95	87	64
Serum-Mg-Werte (mmol/l)	$0,85 \pm 0,14$	$0,72 \pm 0,14$	$1,12 \pm 0,13$
Fetengewichte (g)	$4,48 \pm 0,63$	$4,17 \pm 0,76$	$5,05 \pm 0,57$
Gewichtszunahme der Muttertiere	$54,1 \pm 10,1$	$62,4 \pm 7,20$	$49,3 \pm 10,8$
Futteraufnahme pro Tag und Tier	24,52g	27,84g	21,34g
Resorptionsrate	12,80 %	1,20 %	4,40 %

Die Untersuchung der Mineralisierungsfehlerhäufigkeit bei den Fetenskeletten ergab ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (siehe Tab. 3).

Tabelle 3

Vergleich der durchschnittlich pro Fetus sichtbar angefärbten Knochen bei lärmgestreßten und nicht lärmgestreßten Muttertieren

	Feten von lärmgestreßten Muttertieren	Feten von nicht lärmgestreßten Muttertieren
Schädeldach	$1,86 \pm 0,32$	2,0
Halswirbel	$6,41 \pm 0,95$	$6,30 \pm 1,22$
Sternumknochenkerne	$5,81 \pm 0,44$	$5,90 \pm 0,16$
Mittelhandknochen	$4,39 \pm 0,50$	$4,54 \pm 0,64$
Mittelfußknochen	$4,48 \pm 0,48$	$4,60 \pm 0,53$
Schwanzwirbel	$4,32 \pm 1,48$	$3,63 \pm 1,42$

2) RESORPTIONSRATE IN ABHÄNGIGKEIT VOM MAGNESIUM-GEHALT DES FUTTERS

Es wurden die Resorptionsraten von jeweils allen Gruppen, die Futter mit unterschiedlichem Mg-Gehalt erhalten hatten, miteinander verglichen und eine Dosis-Wirkungskurve erstellt.

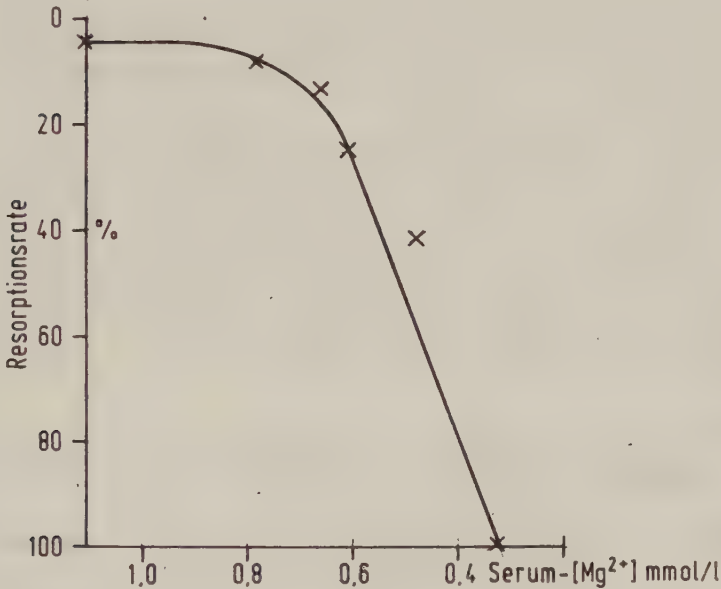
Mit sinkendem Futter-Mg-Gehalt nahmen die Resorptionsraten deutlich zu, und zwar insgesamt von 4,41 % in der Kontrollgruppe mit 2000 mg Mg/kg Futter bis zu 100 % in der Gruppe mit dem niedrigsten Magnesiumgehalt im Futter. Zunächst stieg die Resorptionsrate nur geringfügig an, und zwar um 3,2 % zwischen der Kontrollgruppe und der Gruppe mit dem leichtesten Magnesiummangel. Der Zuwachs wurde dann allmählich von Gruppe zu Gruppe mit sinkendem Magnesiumgehalt im Futter größer bis zu einem drastischen Zunahmesprung von 58,8 % zwischen der Gruppe mit dem zweitstärksten und dem stärksten Magnesiummangel. Die Abhängigkeit der Resorptionsrate vom Magnesiumgehalt des Futters ist also nicht linear (siehe Figur 2).

Tabelle 4

Resorptionsrate in Abhängigkeit vom Magnesiumgehalt des Futters

Mg-Gehalt im Futter	Zahl der lebenden Feten	Zahl der Resorptionen	Resorptionsrate	Anstieg der Resorptionsrate
2000 ppm	65	3	4,41 %	
340 ppm	182	15	7,61 %	3,2 %
240 ppm	39	6	13,30 %	5,7 %
140 ppm	132	34	20,48 %	7,2 %
90 ppm	20	14	41,18 %	20,7 %
40 ppm	0	65	100,00 %	58,8 %

Da zwischen dem Mg-Gehalt des Futters und dem Mg-Gehalt des Serums eine lineare Abhängigkeit besteht, wird in Figur 2 die Resorptionsrate als Funktion der Mg-Konzentration im Serum dargestellt.



Figur 2: Resorptionsrate als Funktion der Magnesiumkonzentration im mütterlichen Serum

Die kritische Grenze, bei der die Resorptionshäufigkeit beträchtlich zunimmt, liegt demnach bei einem Magnesiumangebot von 140 mg/kg Futter. Bei einem Magnesiumgehalt von nur noch 40 mg/kg Futter besteht bereits keine Überlebenschance mehr für die Feten, d.h. ein Aufrechterhalten der Schwangerschaft ist für die Muttertiere bei diesem geringen Magnesiumangebot nicht mehr möglich.

3) ABHÄNGIGKEIT DES FETENGEWICHTES VOM MAGNESIUMGEHALT
DES FUTTERS WÄHREND DER SCHWANGERSCHAFT

Die Geburtsgewichte aller lebend geborenen Feten wurden gemessen und gruppenweise miteinander verglichen. Dabei wurden jeweils zur gleichen Gruppe gehörig all die Feten gezählt, deren Mütter während der Schwangerschaft ein im Magnesiumgehalt gleiches Futter erhalten hatten.

Die durchschnittlichen Fetengewichte fielen deutlich mit sinkendem Futter-Magnesium-Gehalt ab. Außer zwischen den beiden Gruppen mit 240 und 140 mg Mg/kg Futter war die Gewichtsabnahme jeweils so stark, daß die Unterschiede zwischen allen Gruppen und denen mit dem jeweils nächst tieferen Magnesiumgehalt im Futter immer signifikant waren. Der Signifikanzvergleich erfolgt mit dem t-Test.

Tabelle 5

Fetengewicht in Abhängigkeit vom Mg-Gehalt des Futters bzw. der Mg-Aufnahme pro Tag/Tier

Gruppe	Mg-Gehalt im Futter (mg/kg)	Mg-Aufnahme pro Tag/Tier (mg)	Anzahl der Feten	Fetengewicht (g)
1	2000	33,02	65	5,05 ± 0,57
2	340	5,80	182	4,40 ± 0,63
3	240	3,61	39	3,78 ± 0,54
4	140	2,45	132	3,41 ± 0,46
5	90	1,55	20	2,83 ± 0,35

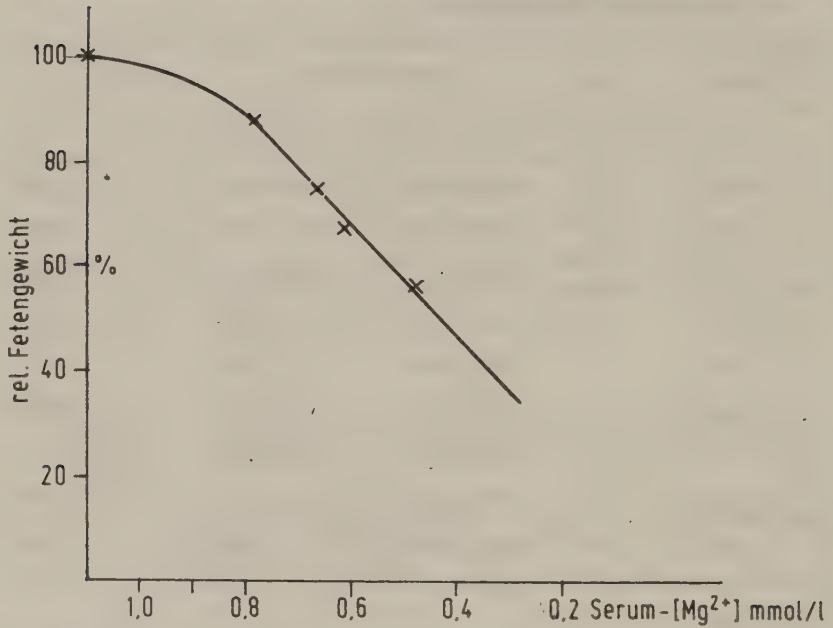
Für die Signifikanz ergaben sich beim Vergleich der Fetengewichte der einzelnen Gruppen untereinander die folgenden Werte für die Irrtumswahrscheinlichkeit:

Tabelle 6

Signifikanzprüfung der Unterschiede der Fetengewichte von je 2 Gruppen mit unterschiedlichem Mg-Mangel

Vergleich von Gruppe	Fetengewichte		α
1 mit 2	$5,05 \pm 0,57$	$4,40 \pm 0,63$	0,05
1 mit 3	$5,05 \pm 0,57$	$3,78 \pm 0,54$	0,01
1 mit 4	$5,05 \pm 0,57$	$3,41 \pm 0,46$	0,001
1 mit 5	$5,05 \pm 0,57$	$2,83 \pm 0,35$	0,001
2 mit 3	$4,40 \pm 0,63$	$3,78 \pm 0,54$	0,05
2 mit 4	$4,40 \pm 0,63$	$3,41 \pm 0,46$	0,01
2 mit 5	$4,40 \pm 0,63$	$2,83 \pm 0,35$	0,001
3 mit 4	$3,78 \pm 0,54$	$3,41 \pm 0,46$	---
3 mit 5	$3,78 \pm 0,54$	$2,83 \pm 0,35$	0,01
4 mit 5	$3,41 \pm 0,46$	$2,83 \pm 0,35$	0,05

Die Ergebnisse zeigen eine starke Abhängigkeit der Fetengewichte vom Magnesiumgehalt des Futters. Je niedriger letzterer und je geringer infolgedessen die Magnesiumaufnahme pro Tag und Tier und damit die Magnesiumkonzentration im Serum bei Versuchsende waren, desto niedriger war das Durchschnittsgewicht der Feten. D.h. also, daß mit sinkendem Magnesiumgehalt im Futter eine immer stärkere Retardierung bei der Entwicklung des Feten in utero eintritt, also Gewicht und damit auch die Größe der Feten immer stärker abnehmen (siehe Abb. 1-5).



Figur 3: relatives Geburtsgewicht der Feten als Funktion der Magnesiumkonzentration im mütterlichen Serum am Tag 20 der Schwangerschaft

Abb. 1-5: Aufhellungspräparate der neugeborenen Feten



Abb. 1



Abb. 2



Abb. 3



Abb. 4

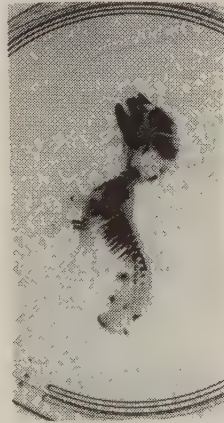


Abb. 5

- Abb. 1 : 2000 ppm Magnesium; Fetengewicht 6,1 g
Abb. 2 : 340 ppm Magnesium; Fetengewicht 5,0 g
Abb. 3 : 240 ppm Magnesium; Fetengewicht 3,9 g
Abb. 4 : 140 ppm Magnesium; Fetengewicht 3,0 g
Abb. 5 : 90 ppm Magnesium; Fetengewicht 1,9 g

4) MINERALISIERUNGSFEHLERHAUFIGKEIT IN ABHÄNGIGKEIT VOM MAGNESIUM-GEHALT DES FUTTERS

Als Kriterium für fehlende Knochenmineralisierung diente fehlende Alizarinrotfärbung. Es waren alle erkennbaren Knochen bei den aufgehellten Feten ausgezählt und auf Vollständigkeit überprüft worden. Als unvollständig bzw. nicht mineralisiert zählten alle nicht angefärbten Knochen.

Ausnahmslos vollständig waren bei allen 438 Feten die folgenden Knochen:

Gesichtsschädel mit Unter- und Oberkiefer
Schultergürtel und Clavicula
Brustwirbelsäule mit Rippen
Lendenwirbelsäule und Beckengürtel
Humerus, Radius und Ulna
Femur, Fibula und Tibia

Zahlenmäßige Unterschiede wiesen das Schädeldach, die Halswirbel, Sternumknochenkerne, Mittelhandknochen, Mittelfußknochen und Schwanzwirbel auf.

Die sichtbar rot angefärbten Knochen jeder der sechs oben genannten Knochengruppen wurden ausgezählt und für jede Feten-Gruppe, deren Mütter das gleiche Futter erhalten hatten, der Durchschnitt pro Fetus errechnet. Dabei stieg die Signifikanz mit wachsender Differenz des Magnesiumgehaltes im Futter. Hoch war demnach die Signifikanz zwischen der Kontrollgruppe und der Gruppe mit 90 mg Mg pro kg Futter und zwischen den Gruppen mit 340 und 90 mg Mg/kg Futter.

Tabelle 7

Vergleich der Signifikanz der Unterschiede in der Mineralisierungsfehlerhäufigkeit aller Gruppen nach dem t-Test:

Ausgezählt sind die durchschnittlich pro Fetus sichtbaren Knochen. Die Gruppen wurden bezeichnet als:

Gruppe 1	2000 mg Mg/kg Futter	
Gruppe 2a	340	" (beschallt)
Gruppe 2b	340	" (nicht beschallt)
Gruppe 3	240	"
Gruppe 4	140	"
Gruppe 5	90	"

Gruppe 1 mit 2a

α

Schädeldach (SD)	$1,96 \pm 0,11$	$1,86 \pm 0,32$	---
Halswirbel (HW)	$6,81 \pm 0,38$	$6,41 \pm 0,95$	---
Sternumknochenkerne (ST)	$5,96 \pm 0,08$	$5,81 \pm 0,44$	---
Mittelhandknochen (MHK)	$4,60 \pm 0,49$	$4,39 \pm 0,50$	---
Mittelfußknochen (MFK)	$4,60 \pm 0,48$	$4,48 \pm 0,48$	---
Schwanzwirbel (SW)	$5,03 \pm 1,76$	$4,32 \pm 1,48$	---

Gruppe 1 mit 2b

SD	s.o.	2,0	---
HW	s.o.	$6,30 \pm 1,22$	---
ST	s.o.	$5,90 \pm 0,16$	---
MHK	s.o.	$4,54 \pm 0,64$	---
MFK	s.o.	$4,60 \pm 0,53$	---
SW	s.o.	$3,63 \pm 1,42$	---

Gruppe 1 mit 3

α

SD	$1,96 \pm 0,11$	$1,64 \pm 0,46$	---
HW	$6,81 \pm 0,38$	$5,28 \pm 2,33$	---
ST	$5,96 \pm 0,08$	$5,38 \pm 0,98$	---
MHK	$4,60 \pm 0,49$	$3,86 \pm 0,43$	0,05
MFK	$4,60 \pm 0,48$	$3,98 \pm 0,08$	0,05
SW	$5,03 \pm 1,76$	$2,66 \pm 1,26$	0,05

Gruppe 1 mit 4

SD	s.o.	$1,57 \pm 0,43$	0,05
HW	s.o.	$4,50 \pm 2,72$	0,05
ST	s.o.	$5,22 \pm 0,68$	0,05
MHK	s.o.	$3,98 \pm 0,63$	0,05
MFK	s.o.	$3,90 \pm 0,16$	0,05
SW	s.o.	$2,38 \pm 1,12$	0,01

Gruppe 1 mit 5

SD	s.o.	$1,16 \pm 0,36$	0,001
HW	s.o.	$2,72 \pm 1,81$	0,001
ST	s.o.	$3,59 \pm 0,94$	0,001
MHK	s.o.	$3,68 \pm 0,43$	0,01
MFK	s.o.	4,0	0,05
SW	s.o.	$1,64 \pm 1,01$	0,001

Gruppe 2a + 2b mit 3

α

SD	$1,90 \pm 0,27$	$1,64 \pm 0,46$	---
HW	$6,37 \pm 1,02$	$5,28 \pm 2,33$	---
ST	$5,83 \pm 0,38$	$5,38 \pm 0,98$	---
MHK	$4,43 \pm 0,54$	$3,86 \pm 0,43$	0,05
MFK	$4,52 \pm 0,49$	$3,98 \pm 0,08$	0,05
SW	$4,10 \pm 1,47$	$2,66 \pm 1,26$	0,05

Gruppe 2a + 2b mit 4

SD	s.o.	$1,57 \pm 0,43$	0,05
HW	s.o.	$4,50 \pm 2,72$	0,01
ST	s.o.	$5,22 \pm 0,68$	0,01
MHK	s.o.	$3,98 \pm 0,63$	0,05
MFK	s.o.	$3,90 \pm 0,16$	0,01
SW	s.o.	$2,38 \pm 1,12$	0,05

Gruppe 2a + 2b mit 5

SD	s.o.	$1,16 \pm 0,36$	0,001
HW	s.o.	$2,72 \pm 1,81$	0,001
ST	s.o.	$3,59 \pm 0,94$	0,001
MHK	s.o.	$3,68 \pm 0,43$	0,01
MFK	s.o.	4,0	0,05
SW	s.o.	$1,64 \pm 1,01$	0,001

Gruppe 3 mit 4

α

SD	$1,64 \pm 0,46$	$1,57 \pm 0,43$	---
HW	$5,28 \pm 2,33$	$4,50 \pm 2,72$	---
ST	$5,38 \pm 0,98$	$5,22 \pm 0,68$	---
MHK	$3,86 \pm 0,43$	$3,98 \pm 0,63$	---
MFK	$3,98 \pm 0,08$	$3,90 \pm 0,16$	---
SW	$2,66 \pm 1,26$	$2,38 \pm 1,12$	---

Gruppe 3 mit 5

SD	s.o.	$1,16 \pm 0,36$	---
HW	s.o.	$2,72 \pm 1,81$	---
ST	s.o.	$3,59 \pm 0,94$	0,05
MHK	s.o.	$3,68 \pm 0,43$	---
MFK	s.o.	4,0	---
SW	s.o.	$1,64 \pm 1,01$	0,05

Gruppe 4 mit 5

SD	$1,57 \pm 0,43$	s.o.	---
HW	$4,50 \pm 2,72$	s.o.	---
ST	$5,22 \pm 0,68$	s.o.	0,01
MHK	$3,98 \pm 0,63$	s.o.	---
MFK	$3,90 \pm 0,16$	s.o.	---
SW	$2,38 \pm 1,12$	s.o.	---

5) KORRELATION VON FETENGEWICHT, MINERALISIERUNGSFEHLER-
HÄUFIGKEIT UND FUTTER-MAGNESIUM-GEHALT

Um die gegenseitige Abhängigkeit der drei Parameter zu zeigen, wurden sie mit dem χ^2 -Test einander gegenübergestellt und die Signifikanz der Unterschiede überprüft. Die Mineralisierungsfehler jeder der sechs Knochengruppen wurden sowohl mit den Fetengewichten als auch mit fünf verschiedenen Futter-Magnesium-Gehaltsstufen korreliert, die fünf Futter-Magnesium-Gehaltsstufen wiederum mit den Fetengewichten. Dabei erwies sich in ausnahmslos allen Fällen die Signifikanz als sehr hoch, d.h. die Irrtumswahrscheinlichkeit α war in allen Fällen beträchtlich kleiner als 0,001.

Tabelle 8

1. Korrelation der Fetengewichte mit der Mineralisierungsfehlerhäufigkeit:		
	$\chi^2_{\text{emp.}}$	$\chi^2_{\text{krit.}}$
Schädeldach	181,2	16,27
Halswirbel	520,5	22,45
Sternumknochenkerne	341,2	22,45
Mittelhandknochen	299,0	22,45
Mittelfußknochen	349,5	22,45
Schwanzwirbel	442,4	22,45

2. Korrelation der Fetengewichte mit dem Futter-Mg-Gehalt:		
	$\chi^2_{\text{emp.}}$	$\chi^2_{\text{krit.}}$
	250,9	32,58

3. Korrelation der Mineralisierungsfehlerhäufigkeit mit dem Futter Mg-Gehalt:

	$\chi^2_{\text{emp.}}$	$\chi^2_{\text{krit.}}$
Schädeldach	156,8	18,46
Halswirbel	102,6	26,13
Sternumknochenkerne	325,0	26,13
Mittelhandknochen	182,7	26,13
Mittelfußknochen	191,4	26,13
Schwanzwirbel	159,1	26,13

Sämtliche Werte für $\chi^2_{\text{krit.}}$ bedeuten, daß die miteinander korrelierten Parameter mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 0,1 % voneinander abhängig sind. Die hohe Signifikanz zeigt, daß die Mineralisierungsfehlerhäufigkeit sowohl mit abnehmendem Fetengewicht als auch mit sinkendem Magnesiumgehalt im Futter zunimmt, und daß auch das Fetengewicht mit abnehmendem Futter-Mg-Gehalt kleiner wird. Das bedeutet, daß Magnesiummangel nicht nur eine Gewichtsreduktion der Feten, sondern auch eine Ossifikationsretardierung verursacht.

6) SKELETTMISSBILDUNGEN

Zusätzlich zur insuffizienten Mineralisierung traten bei der Fetengruppe mit dem stärksten Magnesiummangel, d.h. bei denen, deren Mütter 90 ppm Magnesium im Futter erhalten hatten, Skelettmißbildungen an den ventralen Brustwirbelkörpern und den Sternumknochen auf. Ein Fetus zeigte auch Verformungen an den Rippenansätzen (siehe Abb. 6). Bei 25 % der Feten waren die ventralen BWK verbreitert und trommelschlegelartig verformt, und 5-10 % zeigten infolge fehlender Verschmelzung doppelte oder sogar dreifache Mineralisationskerne, die diagonal gegeneinander versetzt waren. Bei 50 % der Feten war das Sternum gespalten und die Knochenkerne ebenfalls diagonal gegeneinander versetzt.

Abb. 6

Rattenfetus mit
1,9 g

Aufhellungs-
präparat

Darstellung der
Knochenkerne
der Wirbelsäule



Im Vergleich von Abb. 6 und 7 ist außer den Skelettmißbildungen an den ventralen Brustwirbelkörpern auch die fehlende Mineralisierung an den Halswirbeln erkennbar.



Abb. 7

Rattenfetus aus der Kontrollgruppe mit 6,1 g; Aufhellungspräparat; Darstellung der Knochenkerne der Wirbelsäule

D. DISKUSSION

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen klar eine schädigende Wirkung von Magnesiummangel in der Schwangerschaft auf die Entwicklung des Feten. Zum einen zeigt sich an der erhöhten Resorptionsrate, daß die Muttertiere im Magnesiummangel weniger in der Lage sind, eine Schwangerschaft aufrechtzuerhalten, zum anderen drückt sich in der mit steigendem Magnesiummangel zunehmenden Gewichtsreduktion der neugeborenen Feten eine Beeinträchtigung des Fetenwachstums aus. Ferner ist die Skelettereifung der Feten durch den Magnesiummangel deutlich retardiert. Dagegen ließ sich für Lärm in der hier verwendeten Form weder anhand der Gewichtszunahmen der Muttertiere während der Schwangerschaft noch anhand der Geburtsgewichte der Feten eine schädigende Wirkung nachweisen. Lediglich die Resorptionsrate zeigte, daß Lärm zu Schäden in der Schwangerschaft führen kann.

Aller Wahrscheinlichkeit nach spiegelt der größte Teil der fetalen Entwicklungsstörungen ein physiologisches Ungleichgewicht im mütterlichen Organismus wider. Man kann annehmen, daß ein Teil der fetalen Antworten auf Störfaktoren eine Antwort der fetalen Gewebe und Organe auf Substanzen, die die Plazentaschranke passieren können, ist, wie z.B. die Reaktion der fetalen Nebenschilddrüsen auf den mütterlichen Serumspiegel von Calcium und Phosphat zeigt. Auch von Adrenalin ist bekannt, daß es die Plazentaschranke passiert (GEBER, 1973). In der Literatur gibt es genügend Hinweise, über welche Mechanismen der erwachsene Organismus z.B. auf Streß antwortet. Daraus lassen sich Rückschlüsse ziehen auf die Mechanismen, durch die der Fetus in seiner Entwicklung beeinträchtigt werden könnte.

Die Antworten des Organismus auf Lärmstreß und auf Magnesiummangel sind sehr vielfältig und komplex. Daher sind auch die Möglichkeiten für eine embryo- bzw. fetotoxische Wirkung zahl-

reich. Wie GEBER (1962) zeigen konnte, verursacht selbst ein kurzer Streß für die Mutter eine Veränderung der Hämodynamik beim Feten in der Weise, daß für eine bestimmte Zeit der Blutfluß in den fetalen Organen und Geweben vermindert ist. Da FRANKLIN und BRENT (1964) herausfanden, daß durch Reduktion des fetalen Blutflusses Abweichungen von der normalen Fetalentwicklung auftraten, läßt sich mit GEBERs Studien rück-schließen, daß Lärmstreß durch Verminderung des Blutflusses die Fetalentwicklung stört, vor allem, wenn dies während der kritischen Phase der Organogenese auftritt. Die Ursache für diese Störung läßt sich ableiten aus der Überlegung, daß Reduktion des Blutflusses gleichzeitig heißt, daß O_2 -Austausch, Nahrungsaustausch und Abgabe von Stoffwechselabbauprodukten vermindert sind. Dies wiederum kann für den Feten Hypoxie, Mangel an Aufbaustoffen und mangelnde Stoffwechselentgiftung zur Folge haben.

Als weiteren ätiologischen Faktor für Störungen in der Fetalentwicklung postuliert GEBER (1970) die Aktivität von durch Streß freigesetzten mütterlichen Neurohormonen, d.h. von Adrenalin, Noradrenalin und den Nebennierenrindenhormonen. Wie schon mehrfach bewiesen, ist eine von zahlreichen möglichen Antworten auf Lärm die Aktivierung des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindensystems (GEBER and ANDERSON, 1966; ARVAY, 1970), woraus eine vermehrte Freisetzung von Cortison resultiert. Cortison in hoher Dosis wirkt teratogen (FRASER and FAINSTAT, 1951), so daß also bei einer Erhöhung der Nebennierenrindenaktivität durch Streß mit einer Schädigung des Feten durch Cortison gerechnet werden muß.

Eine weitere bekannte Antwort auf Lärmstreß ist die vermehrte Catecholaminfreisetzung. Daraus ergeben sich wieder eine ganze Anzahl von möglichen Mechanismen, über die die Fetalentwicklung beeinträchtigt werden kann. BARKA (1965) demonstrierte eine Unterbrechung der RNA- und DNA-Synthese durch Catecholamine, und GEBER stellte bei Hamsterfeten fest, daß Catecholamine teratogen sind (1969). Diese Teratogenität läßt sich dadurch erklären, daß ein erhöhter Catecholamin-

spiegel eine vermehrte Freisetzung von cAMP bewirkt, und das cAMP wiederum greift direkt oder auch indirekt über eine Hemmung bzw. Steigerung der Aktivität oder der Biosynthese von Hormonen in zahlreiche Stoffwechselwege ein, wobei eine Beeinflussung der RNA- und DNA- und damit der Proteinbiosynthese miteingeschlossen ist.

Der gleiche Mechanismus spielt auch eine Rolle bei der Schädigung des Feten durch Magnesiummangel, denn auch Magnesiummangel führt bekanntlich zu einer vermehrten Freisetzung von Catecholaminen und zusätzlich auch direkt zu einer Erhöhung der Konzentration an cAMP. So kommt also ein erhöhter cAMP-Spiegel bei Magnesiummangel auf zweierlei Art zustande, nämlich einerseits indirekt über eine verstärkte Aktivierung der Adenylcyclase durch die erhöhte Catecholaminkonzentration, andererseits ohne Catecholaminbeteiligung wahrscheinlich über eine Adenylcyclasenaktivierung durch die im Magnesiummangel erhöhte intrazelluläre Calciumionenaktivität (GONTHER et al., 1978). Da außerdem Magnesium selbst an nahezu allen Stoffwechselfunktionen beteiligt ist und infolgedessen bei einem Mangel die DNA- und Proteinbiosynthese auch hier beeinträchtigt wird, wäre damit eine gegenseitige Verstärkung der embry- bzw. fetotoxischen Wirkung von Magnesiummangel und Streß erklärbar.

In den vorliegenden Ergebnissen zeigt sich bei den lärmgestreßten Tieren diese Wirkungsverstärkung nicht, obwohl andere Autoren feststellten, daß Lärm allein schon eindeutig teratogen wirkt, wobei sowohl über reduziertes Fetengewicht, erhöhte Resorptionsrate und über Mißbildungen berichtet wird als auch über Defekte bei der Skelettreifung, die von Retardierung bis zum vollständigen Fehlen der Ossifikation reichen (GEBER, 1973; ISHII und YOKOBORI, 1960).

Diese Diskrepanz zu den eigenen Ergebnissen läßt den Schluß zu, daß nicht allein die Lärmintensität, sondern auch der Bedeutungsgehalt des Geräusches entscheidend ist für eine eventuelle schädigende Wirkung. In den vorliegenden Untersu-

chungen wurde weißes Rauschen, d.h. informationsarmer, immer gleichförmiger Lärm verwendet, an den die Tiere sich vermutlich bereits nach kurzer Zeit gewöhnt hatten. Durch diese Gewöhnung bedeutete das Geräusch für die Tiere keinen Streß mehr, auch wenn das Zeitmuster des Lärmeintritts zufallsverteilt war. Bei GEBER dagegen war die Möglichkeit einer Gewöhnung an das Lärmuster minimal, da die Tiere einer ständig wechselnden Kombination von geräuscherzeugenden Instrumenten ausgesetzt waren. Diese Lärmmixtur war informationsreicher Lärm, d.h. der Bedeutungsgehalt dieses sich fortwährend ändernden Geräusches konnte den Tieren gar nicht vertraut werden und versetzte sie immer wieder neu in Aufregung. Ein für das Muttertier bekanntes Geräusch muß also selbst bei beträchtlicher Intensität nicht notwendigerweise fetotoxisch wirken, da es unter Umständen sehr viel weniger Streß auslöst als ein unbekanntes Geräusch gleicher Intensität.

Eine weitere Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse ist der Zeitfaktor bei der Lärmexposition. In den Untersuchungen von GEBER waren die Tiere während der ganzen Schwangerschaft dem Lärm mit nur kurzen, unregelmäßigen Unterbrechungen ausgesetzt, d.h. sie hatten keine längere Schlafpause, während in den vorliegenden Untersuchungen die Tiere nur während ihrer aktiven Phase, d.h. von 20 Uhr bis 8 Uhr, beschallt wurden.

Ein wesentliches Ergebnis der vorliegenden Experimente ist, daß Retardierung, erhöhte Resorptionsrate und Mineralisierungsstörungen erst unterhalb einer Magnesiumkonzentration von 0,7 mMol im Serum der Muttertiere auftraten. Das entspricht einem Magnesiumangebot von 340 ppm in der Nahrung bzw. einer täglichen Magnesiumaufnahme von 5,9 mg pro Tier. Bis zu diesem Schwellenwert sind die Muttertiere offenbar in der Lage, das Nahrungsdefizit zu kompensieren, so daß die Schwangerschaft und damit die Fetenentwicklung unbeeinträchtigt bleiben. Unterhalb dieses Magnesiumangebotes mit der Nahrung nehmen die einzelnen Störungen bei der Fetenent-

wicklung in unterschiedlichem Maße zu.

Wie die Dosis-Wirkungskurve zeigt, steigt die Resorptionsrate nicht proportional zum Grad des Magnesiummangels. Erst beim Schwellenwert von 340 ppm Magnesium in der Nahrung zeigt sich überhaupt ein geringfügiger Anstieg um rund 3 % gegenüber der Resorptionsrate in der Kontrollgruppe. Die weitere Zunahme ist trotz stark abnehmendem Magnesiumangebot im Futter zunächst nur mäßig und erhöht sich erst deutlich bei einem Nahrungsangebot von 140 ppm Magnesium. Ein drastischer Anstieg um fast 60 % erfolgt zwischen 90 und 40 ppm, und bei 40 ppm besteht bereits keine Überlebenschance für die Feten mehr. Abgesehen von einer geringen Resorptionsrate bei den Kontrolltieren treten also Resorptionen zwischen den beiden Schwellenwerten von 340 ppm und 40 ppm Magnesium im Futter auf, d.h. die Nahrung muß während der Schwangerschaft mindestens 340 ppm Magnesium enthalten, wenn Resorptionen verhindert werden sollen, und bei einem Angebot von nur 40 ppm sind Energiestoffwechsel und Nukleinsäure- und Proteinbiosynthese so stark beeinträchtigt, daß die Entwicklung von Feten nicht mehr möglich ist. Da bei diesem Magnesiumdefizit bei den Muttertieren noch keine körperlichen Symptome erkennbar waren, widerspricht dies der Auffassung, daß der mütterliche Organismus auch bei eigenem Defizit trotzdem in jedem Fall zuerst dem Fetus die essentiellen Nährstoffe zur Verfügung stellt. Der Grad des Magnesiummangels an sich ist noch nicht allein entscheidend für die Resorptionsrate, sondern auch der Zeitpunkt, zu dem während der Schwangerschaft beim Muttertier ein niedriger Magnesiumwert im Serum auftritt. Eine hohe Resorptionsrate ist immer zu erwarten, wenn am 11. Tag der Schwangerschaft beim Muttertier die Magnesiumkonzentration im Serum niedrig ist, während die Resorptionsrate sich nicht signifikant von der Kontrollgruppe unterscheidet, wenn durch die Mangeldiät eine niedrige Serumkonzentration erst am Tag 15 oder später erreicht wird (GONTHER et al., 1973). Zu diesem Zeitpunkt ist die Fetenentwicklung offenbar bereits so weit vorangeschritten, daß ein Magnesiummangel dann nicht mehr zur Re-

sorption führt.

In dem mit steigendem Magnesiummangel immer stärker reduzierten Geburtsgewicht der Feten äußert sich eine deutliche Retardierung durch Magnesiummangel. Die Ursachen für das gestörte Wachstum in utero sind vermutlich wie für die Resorptionen die Beeinträchtigung der Nukleinsäure- und Proteinbiosynthese.

Nach RINALDI (1969) sind am Tag 19 der Schwangerschaft, d.h. genau anderthalb Tage vor der Geburt, in sämtlichen Knochen die Ossifikationszentren sichtbar. Eine Mineralisierungsstörung liegt demnach vor, wenn nach diesem Zeitpunkt Knochen keine Alizarinrotfärbung aufweisen. Die in der vorliegenden Versuchsreihe beobachtete Störung der Skelettmineralisierung könnte in ursächlichem Zusammenhang mit einer retardierten Reifung stehen. Dafür spricht erstens die Tatsache, daß die Feten mit dem niedrigsten Geburtsgewicht die stärksten Mineralisierungsdefekte aufweisen, zweitens, daß entsprechend dem craniocaudalen Reifungsgradienten die Schwanzwirbel von den Wirbelkörpern am stärksten betroffen sind.

Die Knochenmineralisierung kann entweder auf der Stufe der Kalziumeinlagerung in die organische Grundsubstanz gestört werden, oder schon bei der Synthese der Knochenmatrix. Da nach NIELSEN (1973) bei Kalzifizierungsversuchen in vitro Austausch und Einlagerung von Kalzium bei erniedrigter extrazellulärer Magnesiumkonzentration erhöht waren, d.h. also, daß bei Magnesiummangel eine verstärkte Mineralisierung zu erwarten wäre, sprechen die vorliegenden Ergebnisse dafür, daß die Ursache für die Mineralisierungsstörung schon vor der Kalziumeinlagerung zu suchen ist.

Die durch die Osteoblasten synthetisierte organische Matrix besteht aus Kollagen und Mucopolysacchariden. Nach Synthese der Protokollagenstränge erfolgt die Aggregation nach einer ganz bestimmten Anordnung, wobei nach einem Modell von MAZZA-FERRI (1974) in regelmäßiger Folge Freiräume entstehen, in die durch einen noch unbekannten Stimulus die Einlagerung von

Kalzium erfolgt. Die Kalziumeinlagerung könnte nach dem Vorschlag von BERNICK und HUNGERFORD (1965) dadurch erschwert sein, daß bei Magnesiummangel die organische Matrix verändert ist durch einen Anteil an weniger polymerisierten Mucopolysacchariden. Eine wichtige Rolle scheint bei der Störung der Knochenkalzifizierung auch dem Parathormon zuzukommen. Da bei Magnesiummangel nachweislich die Aktivität bzw. die Sekretion des Parathormons erhöht ist (HEATON, 1971; SEELIG, 1980), wäre eine Störung der Knochenbildung auch auf der Stufe der Kollagensynthese denkbar, denn nach DIETRICH et al. (1976) wird die Skelettkollagensynthese durch Parathormon gehemmt. Dabei ist allerdings noch ungeklärt, über welchen Mechanismus eine Störung in dieser Weise ablaufen könnte, denn es gibt noch wenig Informationen über die Antwort der fetalen Nebenschilddrüsen auf Magnesiummangel des Muttertieres. Gesichert ist bisher, daß die fetalen Nebenschilddrüsen funktional sind, denn Parathyreoidektomie bei Muttertieren führt über Hypokalzämie bei Mutter und Fetus sekundär zur Hyperplasie der fetalen Nebenschilddrüsen und daraus resultierendem Anstieg des fetalen Kalziumspiegels im Plasma. Eine weitere Bestätigung für einen eigenen fetalen Parathormonhaushalt ist die Tatsache, daß zwar Kalzium und Magnesium leicht die Placentaschranke passieren, nicht aber das Parathormon (SEELIG, 1980).

Die Korrelation von Magnesiumgehalt der Nahrung, Fetengewicht und Mineralisierungsfehlerhäufigkeit zeigt, daß die drei Parameter in hohem Maße voneinander abhängig sind. D.h. also, die Muttertiere mit dem geringsten Magnesiumangebot in der Nahrung hatten am Ende der Schwangerschaft die niedrigsten Magnesiumkonzentrationen im Serum und brachten Feten mit dem niedrigsten Geburtsgewicht zur Welt. Diese Feten wiederum wiesen gleichzeitig die höchste Mineralisierungsfehlerhäufigkeit auf. Je niedriger also das Nahrungsangebot und damit die Konzentration an Magnesium im mütterlichen Serum ist, umso stärker sind Retardierung im Fetenwachstum und Störung der Knochenmineralisierung ausgeprägt, bzw. je geringer Fetengröße und Fetengewicht sind, umso höher ist die Mineralisierungsfehlerhäufigkeit.

E. Z U S A M M E N F A S S U N G

Es konnte nicht bewiesen werden, daß sich bei Kombination von Magnesiummangel und Lärmstreß deren Einzelwirkungen gegenseitig verstärken.

Mit steigendem Magnesiummangel beim Muttertier nimmt die Resorptionsrate zu. Diese Zunahme ist zunächst mäßig; ein drastischer Anstieg erfolgt erst ab der kritischen Grenze von 140 mg Mg/kg Futter.

Ebenso tritt mit steigendem Magnesiummangel eine zunehmende Retardierung des Fetenwachstums in utero auf, d.h. Fetengewicht und Fetengröße werden immer geringer, je niedriger die Magnesiumkonzentration im mütterlichen Serum ist.

Die Skelettmineralisierung wird durch Magnesiummangel gestört. Betroffen sind Schädeldach, Halswirbelsäule, Mittelhandknochen, Mittelfußknochen und Sternum.

Bei einem Magnesiumgehalt von 90 mg/kg Futter treten Skelettmißbildungen auf. Die Mineralisationskerne der ventralen Brustwirbelkörper sind z.T. verdoppelt oder verdreifacht und diagonal gegeneinander versetzt. Die Sternumknochenkerne sind bei 50 % der Feten gespalten und ebenfalls diagonal gegeneinander versetzt.

Bei der Korrelation von Magnesiumgehalt des Futters, Fetengewicht und Mineralisierungsfehlerhäufigkeit zeigt sich die gegenseitige Abhängigkeit der drei Parameter. Je geringer der Magnesiumgehalt der Nahrung ist, umso kleiner sind die Feten und umso höher ist die Mineralisierungsfehlerhäufigkeit, und je kleiner wiederum die Feten sind, umso stärker ist bei ihnen die Knochenmineralisierung gestört.

F. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. AIKAWA, J.K.: "The relationship of magnesium to disease in domestic animals and in humans" - Charles C. Thomas, (publisher); Springfield, Illinois, U.S.A., S. 51-60 (1971)
2. AIKAWA, J.K., BRUNS, P.D.: "Placental transfer and fetal tissue uptake of ^{28}Mg in the rabbit" - Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 105, 95-98 (1960)
3. ANDRIEUX-DOMONT, C., LE VAN HUNG: "Effects of magnesium deficiency on reproduction in the white rat" - Br. J. Nutr. 29, 203 (1973)
4. ARVAY, A.: "Effect of noise during pregnancy upon fetal viability and development" - aus: WELCH, B.L. and WELCH, A.S. (editors): "Physiological effects of noise" - Plenum Press, New York - London (1970)
5. BARKA, T.: "Induced cell proliferation: The effect of isoproterenol" - Experimental cell research 37, 662-679 (1965)
6. BÉLANGER, L.F., ROBICHON, J., URIST, M.R.: "The effects of magnesium deficiency on the host response to intramuscular bone matrix implanted in the rat" - J. Bone Surg. 57, 522-526 (1975)
7. BERNICK, W., HUNGERFORD, G.F.: "Effect of dietary magnesium deficiency on the bones and teeth of rats" - J. Dent. Res. 44, 1317-1324 (1965)
8. BUCKLE, R.M., CARE, A.D., COOPER, C.W., GITELMAN, H.J.: "The influence of plasma magnesium concentration on parathyroid hormone secretion" - J. Endocr. 42, 529-534 (1968)
9. BUCKLEY, J.P., SMOOKLER, H.H.: "Cardiovascular and biochemical effects of chronic intermittent neurogenic stimulation"-aus: WELCH, B.L. and WELCH, A.S. (editors): "Physiological effects of noise" - Plenum Press, New York - London (1970)
10. BUNCE, G.E., JENKINS, K.J., PHILLIPS, P.H.: "The mineral requirements of the dog. III. The magnesium requirement" - J. Nutr. 76, 17-22 (1962)
11. CHEIN, W.I., KELLY, N. - J. Pharmac. exp. Ther. 156, 150 (1967)

12. CLARK, I., GEOFFROY, R.: "Studies in calcium metabolism" - J. biol. Chem. 233, 203-205 (1958)
13. DIETRICH, J.W., CANALIS, E.M., MAINA, D.M., RAISZ, L.G.: "Hormonal control of bone collagen synthesis in vitro. Effects of parathyroid hormone and calcitonin" - Endocrinology 98, 943-949 (1976)
14. DUMONT, M., GAJA, R., LANSAC, J.: "Tétanie et spasmodophilie de la femme enceinte. Etude particulière de la carence en magnésium" - Lyon Méd. 223, 239-244 (1970)
15. DUNN, M.J.: "Magnesium depletion in rhesus monkey: induction of magnesium-dependant hypocalcemia" - Clin. Sci. 41, 333 (1971)
16. ELIEL, L.P., HAWRYLKO, J., COMSTOCK, J.: "Bone magnesium, calcium and citrate interrelationships" - J. clin. Invest. 39, 982-983 (1960)
17. FEHLINGER, R., SEIDEL, K.: "Zur humanbiologischen Bedeutung des Magnesiums unter besonderer Berücksichtigung der Ernährung" - Dt. Gesundh.-Wesen 32, H.1 (1977)
18. FORBES, J.C.: "Solubility of bone in solutions of magnesium salts" - J. biol. Chem. 93, 255-268 (1931)
19. FRASER, F.C., FAINSTAT, T.D.: "The production of congenital defects in the offspring of pregnant mice treated with cortisone. A progress report" - Pediatrics 8, 527-533 (1951)
20. FRANKLIN, J.B., BRENT, R.L.: "The effect of uterine vascular clamping on the development of rat embryos three to fourteen days old" - Journal of Morphology 115, 273-290 (1964)
21. GEBER, W.F.: "Maternal influences on fetal cardiovascular system in the sheep, dog and rabbit" - American Journal of Physiology 202, 653-660 (1962)
22. GEBER, W.F.: "Comparative teratogenicity of isoproterenol and trypan blue in the fetal hamster" - Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine 130, 1168-1170 (1969)
23. GEBER, W.F.: "Cardiovascular and teratogenic effects of chronic intermittent noise stress" - aus: WELCH, B.L., WELCH, A.S. (editors): "Physiological effects of noise" Plenum Press, New York - London (1970)
24. GEBER, W.F.: "Inhibition of fetal osteogenesis by maternal noise stress" - Federation Proceedings 32, 2101-2104 (1973)

25. GEBER, W.F., ANDERSON, T.A., VAN DYNE, B.: "Physiologic responses of the albino rat to chronic noise stress" - Archives of Environmental Health 12, 751-754 (1966)
26. GEBER, W.F., ANDERSON, T.A.: "Abnormal fetal growth in the albino rat and rabbit induced by maternal stress" - Biol. Neonat. 11, 209-215 (1967)
27. GONTHER, T.: "Die Rolle des Magnesiums im Zellstoffwechsel"-aus: HENNEBERG, U. REINHARDT, H.W., ECKHART, J.: "Elektrolyte und Spurenelemente in der Intensivmedizin", Kolloquium am 11. November 1972 im Klinikum Steglitz der FU Berlin; S. 11, Berlin, New York (1974)
28. GONTHER, T., DORN, F., MERKER, H.J.: "Embryo-toxic effects produced by magnesium deficiency in rats" - Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. 11, 87-92 (1973)
29. GONTHER, T., ISING, H., MERKER, H.J.: "Elektrolyt- und Kollagengehalt im Rattenherzen bei chronischem Magnesiummangel und Stress" - J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 16, 293-297 (1978)
30. HEATON, F.W.: "The physiological relation between magnesium and the skeleton" - aus: DURLACH, J. (editor): "First international symposium on magnesium deficit in human pathology, Vittel (1971)
31. HOLTMEIER, H.J.: "Das primäre und das sekundäre Magnesiummangelsyndrom" - Ernährungswissenschaften, S. 111, Stuttgart (1968)
32. HOLTMEIER, H.J.: "Das Magnesiummangel-Syndrom" - Monatssk. ärztl. Fortbild. 22, 92 (1972)
33. HOLTMEIER, H.J.: "Magnesiummangelzustände" - aus: Heilbad und Kurort, Heft 10-11 (1976)
34. HURLEY, L.S.: "Magnesium deficiency in pregnancy and its effects on the offspring" - aus: DURLACH, J. (editor): "First international symposium on magnesium deficit in human pathology, Vittel (1971)
35. HURLEY, L.S., COSENS, G., THERIAULT, L.L.: "Teratogenic effects of magnesium deficiency in rats" - J. Nutr. 106, 1254-1260 (1976)
36. ISHII, H., YOKOBORI, K.: "Experimental studies on teratogenic activity of noise stimulation" - Gunman Journal Med. Science 9, 154-167 (1960)
37. JANSEN, G.: "Untersuchungen über die psychophysiologische Wirkung von Geräuschen mit unterschiedlichem Bedeutungsgehalt" - Sozial- und Präventivmedizin 19, 161-167 (1974)

38. JENSEN, M.M.; RASMUSSEN, A.F.: "Audiogenic stress and susceptibility to infection" - aus: WELCH, B.L., WELCH, A.S. (editors): "Physiological effects of noise" - Plenum Press, New York - London (1970)
39. KELLER, L.: "Die pathobiologische und klinische Bedeutung des Magnesium-Metabolismus" - Orv. Hetil. 105 (1964)
40. KIMMEL, C.A., COOK, R.O., STAPLES, R.E.: "Teratogenic potential of noise in mice and rats" - Toxicology and applied Pharmacology 36, 239-245 (1976)
41. KRAMER, B., SHELLING, D.H., ORENT, E.R.: "Studies upon calcification in vitro. II. On the inhibitory effect of the magnesium ion" - Bulletin of the Johns Hopkins Hospital 41, 426-431 (1927)
42. LOSSE, H., ZUMKLEY, H.: "Behandlung von Störungen des Magnesiumstoffwechsels" - Dtsch. med. Wschr. 93, 1285 (1968)
43. LOCKETT, M.F.: "Effects of sound on endocrine function and electrolyte excretion" - aus: WELCH, B.L., WELCH, A.S. (editors): "Physiological effects of noise"-Plenum Press, New York - London (1970)
44. MacMANUS, J., HEATON, F.W.: "The effect of magnesium deficiency on calcium homeostasis in the rat" - Clin. Sci. 36, 297-306 (1969)
45. MacMANUS, J., HEATON, F.W.: "The influence of magnesium on calcium release from bone in vitro" - Biochem. Biophys. Acta 215, 360-367 (1970)
46. MAZZAFERRI, E.L.: "The parathyroid glands, calcium metabolism and disorders of calcium homeostasis" - aus: Endocrinology, Hans Huber Publishers, Bern - Stuttgart - Vienna (1974)
47. McALEESE, D.M., FORBES, R.M.: "Experimental production of magnesium deficiency in lambs on a diet containing roughage" - Nature, Lond. 184, 2025-2026 (1959)
48. MILLER, E.R., ULLREY, D.E., ZUTAUT, C.L., BALTZER, B.V., SCHMIDT, D.A., HOEFER, J.A., LUECKE, R.W.: "Magnesium requirement of the baby pig" - J. Nutr. 85, 13-20 (1965)
49. NIELSEN, P.: "Effects of magnesium on calcification on young bone in tissue culture" - Calc. Tiss. Res. 11, 78-94 (1973)
50. NITSCHKE, W.: "Physiologie und Klinik des Magnesiums" - Zeitschrift für Allgemeinmedizin, H.2, 81-92 (1976)

51. PAK, C.Y.C., DILLER, E.C.: "Ionic interaction with bone mineral. V. Effect of magnesium, citrate, fluoride, and sulfate on the solubility, dissolution and growth of bone mineral" - *Calc. Tiss. Res.* 4, 69-77 (1969)
52. PAUNIER, L., RADDE, I.C., KOOH, S.W., CONEN, P.E., FRASER, D.: "Primary hypomagnesaemia with secondary hypocalcaemia in an infant" - *Pediatrics* 41, 385-402 (1968)
53. RAISZ, L.G., NIEMANN, I.: "Effect of phosphate, calcium, and magnesium on bone resorption and hormonal responses in tissue culture" - *Endocrinology*, 85, 446 (1969)
54. REDDY, C.R., COBURN, J.W., HARTENBOWER, D.L., FRIEDLER, R.M., BRICKMAN, A.S., MASSRY, S.G., JOWSEY, J.: "Studies on mechanisms of hypocalcemia of magnesium depletion" - *The Journal of Clinical Investigation* 52, 3000-3010 (1973)
55. RINALDI, L.: "L'ossificazione embrionale nel ratto albino" - *Acta Bio-Medica* 40 (1969)
56. ROSECRANS, J.A., WATZMANN, N., BUCKLEY, J.P.: "The production of hypertension in male albino rats subjected to experimental stress" - *Biochemical Pharmacology* 15, 1707-1718 (1966)
57. SCHWAB, M.: "Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes" - aus. GROSS, R., SCHÜLMERICH, P.: *Lehrbuch der inneren Medizin*, 3. Aufl., Stuttgart - New York (1973)
58. SEELIG, M.: "Magnesium deficiency in the pathogenesis of disease" - New York - London (1980)
59. SHILS, M.E.: "Experimental human magnesium depletion" - *Medicine* 48, 61-85 (1969)
60. SIMON, K.H.: "Magnesium-Physiologie, Pharmakologie, Klinik" - 2. Aufl. Stuttgart (1967)
61. SMITH, R.H.: "Importance of magnesium in the control of plasma calcium in the calf" - *Nature, Lond.* 191, 609-614 (1961)
62. TARGOVNIK, J.H., RODMAN, J.S., SHERWOOD, L.M.: "Regulation of parathyroid hormone secretion in vitro: quantitative aspects of calcium and magnesium ion control" - *Endocrinology* 88, 1477 (1971)
63. TUFTS, E.V., GREENBERG, D.M.: "The biochemistry of magnesium deficiency. The minimum magnesium requirement for growth, gestation and lactation, and the effect of the dietary calcium level thereon" - *J. Biol. Chem.* 122, 715-726 (1938)

64. WELCH, B.L., WELCH, A.S.: "Physiological effects of noise" - Plenum Press, New York - London (1970)
65. ZUMKLEY, H., LOSSE, H.: "Magnesiummangel bei endokrinen Erkrankungen und bei Nutritionserkrankungen" - 1. Internat. Symposium über den Magnesiummangel in der menschlichen Pathologie - aus: DURLACH, J. (editor), Vittel (1971)

L E B E N S L A U F

Am 23.1.1948 wurde ich, Tochter des Frauenarztes Dr. Harald Mohr und seiner Ehefrau, der Kinderärztin Dr. Wilhelma Mohr, geb. Muthmann, in Tübingen als viertes von fünf Kindern geboren.

1954 - 1958	Besuch der Grundschule in Tübingen und Calw im Schwarzwald
1958 - 1966	Besuch des naturwissenschaftlichen Gymnasiums in Calw
1966	Abitur
1966 - 1967	Biologiestudium in Stuttgart-Hohenheim
1967 - 1969	Biologiestudium und Vordiplom an der Universität München
1969	Biologiestudium an der Universität Bonn
1969 - 1972	Biologiestudium und Diplom einschließlich Diplomarbeit an der Universität Freiburg
1972 - 1974	Medizinstudium, Physikum und erstes Staatsexamen an der Universität Münster
1974 - 1978	Medizinstudium, zweites Staatsexamen, praktisches Jahr und drittes Staatsexamen an der Freien Universität Berlin
1978	Approbation
bis Dez. 1979	Babyjahr und Arbeit an der Dissertation
Dez. 79 - Dez. 80	Tätigkeit als Assistenzärztin in der Anästhesiabteilung des Elisabeth-Diakonissen-Krankenhauses
seit Dez. 1980	Babyjahr und Fertigstellung der Dissertation.

Herrn Professor Dr. Th. Günther danke ich sehr für alle Anregungen und die Möglichkeit, diese Arbeit mit seiner Beratung fertigzustellen.

Mein Dank gilt auch Herrn Professor Dr. H.J. Merker und seinen Mitarbeitern für die Anleitung und Hilfe bei der Darstellung und Untersuchung der Embryoskelette und der Anfertigung der Photographien.

Bei den Mitarbeitern im Institut für Wasser-, Boden- und Lufthygiene bedanke ich mich für alle praktischen Hilfen beim experimentellen Teil der Arbeit.

Ganz besonders möchte ich mich bei Herrn Dr. H. Ising bedanken für die zahllosen Anregungen und Hilfen bei der Durchführung dieser Arbeit und für seine ständige Bereitschaft, jederzeit für Diskussionen zur Verfügung zu stehen.

